



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

CONTRIBUIÇÃO PARA A IDENTIFICAÇÃO DE INDICADORES DE RISCO NO PROGNÓSTICO DA PANCREATITE EM CANÍDEOS: ESTUDO RETROSPETIVO DE 22 CASOS

Joana de Sousa Almeida Domingues

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada
Niza

Doutor Virgílio da Silva Almeida

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira
São Braz

ORIENTADOR

Dr^a. Susana Santos da Rocha e Silva

CO-ORIENTADOR

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira
São Braz

2016
LISBOA



UNIVERSIDADE DE LISBOA

Faculdade de Medicina Veterinária

CONTRIBUIÇÃO PARA A IDENTIFICAÇÃO DE INDICADORES DE RISCO NO
PROGNÓSTICO DA PANCREATITE EM CANÍDEOS: ESTUDO RETROSPECTIVO DE 22
CASOS

Joana de Sousa Almeida Domingues

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

CONSTITUIÇÃO DO JÚRI

Doutora Maria Manuela Grave Rodeia Espada
Niza

Doutor Virgílio da Silva Almeida

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira
São Braz

ORIENTADOR

Dr^a. Susana Santos da Rocha e Silva

CO-ORIENTADOR

Doutora Berta Maria Fernandes Ferreira
São Braz

2016

LISBOA

A ti pai galinha

Por todo o amor, apoio e confiança incondicionais

A ti mãe

Pela falta que me fazes e porque sei que ficarias orgulhosa de mim

Gosto de ti daqui até à lua e voltar... infinitas vezes

AGRADECIMENTOS

À Doutora Susana Silva, por me ter aceite como estagiária e orientanda no Hospital Vets Now Referrals de Swindon, em Inglaterra. Pelos conhecimentos que me transmitiu e por toda a ajuda na elaboração desta dissertação.

A toda a equipa do hospital Vets Now Referrals de Swindon por me receberem. Por toda a ajuda e ensinamentos ao longo do meu período de estágio. Por me acolherem e fazerem-me sentir em casa quando estava a quilómetros de distância. À Catarina Amorim, pelo trabalho de equipa, pelo seu bom humor e extroversão, pelos cafés, jantares, saídas e passeios, e pela amizade. À Angelina Roberson, a minha *team mate*, pelas horas que trabalhamos lado a lado, pela entreeajuda e pelos almoços tardios. À Emma Howell-Jones, por me mostrar que os ingleses também sabem ser simpáticos, acolhedores e divertidos.

À minha co-orientadora, a Professora Berta São Braz, pela ajuda na elaboração deste trabalho e pela sua disponibilidade.

Ao Professor Telmo Nunes, pela disponibilidade para me ajudar na análise estatística deste trabalho, pela paciência e pela sua enorme simpatia.

A toda a equipa da clínica veterinária Ani+, por me aceitarem como estagiária ao longo da minha formação, pelos conhecimentos partilhados, pela amizade e por toda a simpatia.

Ao meu pai, por ser um pai babado e pelo imenso orgulho que tem por tudo o que faço. Pela paciência e compreensão que sempre demonstra, mesmo quando o meu mau humor leva a melhor de mim. Por saber sempre do que preciso e querer sempre o melhor para mim. Por me apoiar em tudo e por toda a confiança que sempre depositou em mim. Por ser o melhor pai do mundo.

À minha mãe por sempre me meter em primeiro lugar. Por tudo o que fez por mim e por acreditar em mim. Por saber que, mesmo não podendo estar aqui neste dia, estaria orgulhosa de mim.

A toda a minha família, pelo apoio incondicional e pelo orgulho que sempre mostraram em mim. À minha tia Luísa, não só pela amizade, mas também pelas imensas fotocópias, que como ela diz “qualquer dia até eu posso ser médica veterinária”. À minha avó, por todo o amor pela sua netinha. À minha prima Patrícia, pelos cafés e passeios que me ajudaram a aliviar o *stress*.

Aos meus amigos, Carolina Gonçalves, Joana Oliveira, Marta Romana, Ricardo Cavalheiro, Rita Cruz, Sofia Dias e Sophie Branco, pelo companheirismo ao longo destes anos na FMV. Por me acompanharem nas longas horas de estudo e por tornarem essa tarefa mais fácil.

Pelos disparates, pelas gargalhadas e pela vossa amizade. Ao Ricardo Cavalheiro, por ter sido a minha companhia em Inglaterra, pelas idas a Londres, pelos passeios por Swindon, pelas idas tardias ao Tesco e por ter ajudado a tornar o meu tempo em Inglaterra mais acolhedor. Pelas coisas novas que me ensina todos os dias, pelas imensas boleias, e por ser o meu companheiro durante a escrita da tese, pelos imensos cafés e pelas horas de procrastinação. À Rita Cruz, por ser aquela pessoa que (quase) nunca me deixou ir a uma aula sozinha, mesmo quando a moleza pós-prandial atacava em força ou quando a vontade de dormir uma hora extra era bastante tentadora.

À Raquel Pires, a minha melhor amiga, a minha âncora, pelas secas que apanhou enquanto me ficava a ver estudar, por sempre me distrair quando precisava, pelos conselhos e por estar sempre ao meu lado. À Catarina Rosado, pela sua amizade, pelas horas de estudo e pelas horas de descontração e diversão.

Às minhas gatas, a Sawyer e a Rafeirita, pelo seu amor e companhia.

A todos os que, de alguma forma, contribuíram para a minha formação e tornaram este dia possível.

CONTRIBUIÇÃO PARA A IDENTIFICAÇÃO DE INDICADORES DE RISCO NO PROGNÓSTICO DA PANCREATITE EM CANÍDEOS: ESTUDO RETROSPETIVO DE 22 CASOS

Resumo

A pancreatite canina é uma doença bastante comum na prática clínica e pode variar de aguda a crônica e de ligeira a grave. A apresentação clínica desta doença varia muito, dependendo da sua gravidade, o que dificulta não só o diagnóstico mas também a elaboração de um prognóstico. Para além disso, ainda não existem sistemas objetivos de classificação da gravidade validados para a pancreatite canina. No entanto, já estão descritos alguns indicadores de doença grave.

No presente estudo avaliaram-se, de forma retrospectiva, vários parâmetros, que incluíram características do animal, sinais clínicos e resultados do exame físico, exames laboratoriais, sinais ecográficos e tempo de internamento, e a relação destes com o desfecho. O estudo incidiu numa amostra de 22 indivíduos e teve como objetivos: determinar a possível influência de fatores fenotípicos na evolução de casos de pancreatite; avaliar o valor prognóstico dos sinais clínicos, exame físico, sinais ecográficos e de determinados exames hematológicos apresentados na consulta inicial em cães com diagnóstico de pancreatite; identificar possíveis fatores de risco para um desfecho fatal; e avaliar e comparar a utilidade dos sistemas de classificação de gravidade já criados para indivíduos com pancreatite na elaboração de um prognóstico.

Os resultados obtidos neste estudo sugerem que a presença de letargia, a evidência de um mesentério reativo, a presença de trombocitopenia e de valores mais elevados de Spec® cPL, assim como um maior número de alterações hematológicas se encontraram associados a um mau prognóstico.

Palavras-chave: Pancreatite; Indicador de prognóstico; Gravidade; Desfecho; Cão;

CONTRIBUTION FOR THE IDENTIFICATION OF RISK FACTORS IN THE PROGNOSIS OF PANCREATITIS IN DOGS: RETROSPECTIVE STUDY OF 22 CASES

Abstract

Canine pancreatitis is a very common disease, ranging from acute to chronic, and from mild to severe forms. Its clinical presentation varies, depending on the severity of the disease, which can make it difficult to diagnose and give a prognosis. Besides, up to date there are no objective severity classification scales validated for canine pancreatitis. However, there are some known indicators of severe disease.

In the present study, various parameters, including animal characteristics, clinical signs and physical examination findings, laboratorial exams, ultrasound findings and hospitalization time, and their association with the outcome, were evaluated.

The present study included 22 individuals and had the following aims: evaluation of the influence of physiological factors in the evolution of pancreatitis; evaluation of the prognosis value of clinical signs, physical examination findings, ultrasound findings and laboratorial exams in dogs with pancreatitis; identification of possible risk factors for a fatal outcome; comparison of already existing severity classification systems for pancreatitis and evaluation of their prognosis value

The results obtained suggest that the presence of lethargy, the evidence of a reactive mesentery, the presence of thrombocytopenia, higher values of Spec[®] cPL and a higher number of haematological abnormalities are associated with a negative prognosis.

Key-words: Pancreatitis; Prognosis factors; Severity; Outcome; Dog;

ÍNDICE GERAL

Agradecimentos.....	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Índice Geral	xi
Índice de Gráficos.....	xiii
Índice de Figuras	xiv
Índice de Tabelas	xiv
Índice de Anexos	xvii
Índice de Siglas, Abreviaturas e Símbolos	xviii
A. Descrição das actividades desenvolvidas no estágio curricular	1
B. Introdução.....	3
C. Enquadramento bibliográfico.....	3
1. O pâncreas	3
1.1. Anatomia e histologia	3
1.2. Fisiologia do pâncreas exócrino	6
1.2.1. Composição da secreção pancreática.....	6
1.2.1.1. Enzimas proteolíticas	6
1.2.1.2. Amilase	7
1.2.1.3. Enzimas Lipolíticas.....	7
1.2.1.4. Enzimas que digerem ácidos nucleicos	7
1.2.1.5. Água, bicarbonato e outros eletrólitos	7
1.2.2. Proteção contra a digestão	8
1.2.3. Regulação da secreção pancreática	9
2. Doenças do pâncreas exócrino	11
2.1. Pancreatite.....	11
2.1.1. Epidemiologia e etiologia	11
2.1.2. Fisiopatologia.....	14
2.1.3. Diagnóstico	18

2.1.3.1.	Sinais clínicos e exame físico	18
2.1.3.2.	Exames laboratoriais de rotina	19
2.1.3.3.	Exames de avaliação da função pancreática.....	21
2.1.3.4.	Estudos imagiológicos.....	25
2.1.3.5.	Histopatologia.....	27
2.1.3.6.	Outros exames complementares	29
2.1.4.	Tratamento.....	31
2.1.4.1.	Fluidoterapia e correção de eletrólitos	31
2.1.4.2.	Analgesia	33
2.1.4.3.	Nutrição.....	35
2.1.4.4.	Anti-eméticos.....	38
2.1.4.5.	Antibioterapia	38
2.1.4.6.	Supressão da produção de ácido gástrico	39
2.1.4.7.	Corticosteroides.....	40
2.1.4.8.	Maneio Cirúrgico e procedimentos minimamente invasivos.....	40
2.1.5.	Monitorização.....	41
2.1.6.	Prognóstico	42
D.	Estudo retrospectivo de 22 casos de pancreatite canina.....	46
1.	Objetivos	46
2.	Material e métodos.....	46
3.	Resultados	49
3.1.	Gênero, idade, raça, peso, doenças concomitantes e tempo de internamento	49
3.2.	Sinais clínicos e exame físico.....	54
3.3.	Sinais ecográficos	55
3.4.	Valores de Spec [®] cPL	56
3.5.	Hemograma	57
3.6.	Equilíbrio ácido-base.....	58
3.7.	Bioquímicas.....	59
3.8.	Número de alterações hematológicas	63
3.9.	Atribuição de <i>organ score</i>	64

3.10.	Atribuição de <i>clinical severity index</i>	66
4.	Discussão de resultados	69
4.1.	Género, idade, raça, peso, doenças concomitantes e tempo de internamento... ..	70
4.2.	Sinais clínicos e exame físico.....	72
4.3.	Sinais ecográficos	73
4.4.	Valores de Spec® cPL	74
4.5.	Hemograma	75
4.6.	Estado ácido-base	77
4.7.	Bioquímicas	78
4.8.	Número de alterações hematológicas	84
4.9.	<i>Organ score</i>	84
4.10.	<i>Clinical severity index</i>	85
4.11.	Correlação entre <i>organ score</i> e <i>clinical severity index</i>	88
5.	Conclusões e perspectivas futuras.....	89
6.	Bibliografia.....	91
7.	Anexos	97

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1.	Frequência absoluta do género nos grupos de desfecho fatal e não fatal.....	49
Gráfico 2.	Distribuição ordenada da idade (em anos) dos grupos de desfecho fatal e não fatal.	50
Gráfico 3.	Distribuição ordenada do peso (em Kg) dos grupos de DF e DNF	51
Gráfico 4.	Frequência absoluta dos indivíduos com peso normal e excesso de peso, nos grupos de DF e DNF.....	52
Gráfico 5.	Distribuição do número de indivíduos dos grupos de DF e DNF consoante o tempo de internamento (em dias).	54
Gráfico 6.	Distribuição do número de indivíduos dos grupos de DF e DNF consoante o número de alterações hematológicas	63
Gráfico 7.	Distribuição da frequência de casos (colunas) e taxa de mortalidade (pontos), pelos diferentes grupos de classificação pelo organ score	64
Gráfico 8.	Distribuição ordenada do tempo de internamento (em dias) das diferentes classificações atribuídas pelo organ score.....	65
Gráfico 9.	Distribuição da frequência de casos (colunas) e taxa de mortalidade (pontos) pelos diferentes grupos de classificação pelo clinical severity index.	67

Gráfico 10. Distribuição ordenada do tempo de internamento (em dias) das diferentes classificações atribuídas pelo clinical severity index	68
Gráfico 11. Frequência relativa (%) dos casos clínicos acompanhados nas diferentes áreas de especialidade.....	97
Gráfico 12. Frequência relativa (%) dos casos clínicos acompanhados na área de Medicina, por espécie e consoante o tipo de consulta	97
Gráfico 13. Frequência relativa (%) das doenças diagnosticadas na área da Medicina, por espécie	98
Gráfico 14. Frequência relativa dos estudos imagiológicos realizados em consulta, na área de Medicina, por espécie (em %).	99
Gráfico 15. Frequência relativa (%) dos casos clínicos acompanhados na área de Cirurgia, por espécie e consoante o tipo de consulta.	100
Gráfico 16. Distribuição dos casos observados em período de Out of hours, por espécie (%).	102
Gráfico 17. Frequência relativa (%) das causas de emergência em período de Out of hours, por espécie.	103

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2. Órgãos abdominais (cão) – visualização ventral (adaptado de Evans & Lahunta, 2013).	4
Figura 1. Ductos pancreático e pancreático acessório (cão) (adaptado de Evans & de Lahunta, 2013).	4
Figura 3. Fases da PA e equilíbrio entre as respostas pró- e anti-inflamatória responsáveis pela progressão da doença (adaptado de Granger & Remick, 2005)	14

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1. Enzimas pancreáticas da digestão proteica (adaptado de Cunningham & Klein, 2007)	7
Tabela 2.Regulação do pâncreas exócrino (adaptado de Noort, 2010).....	9
Tabela 3. Fases da secreção pancreática.....	10
Tabela 4. Fatores de risco para o desenvolvimento de pancreatite em cães	13
Tabela 5. Prevalência dos sinais clínicos e achados ao exame físico em cães com PA (%). Adaptado de den Bossch, Paepe & Daminet (2010).	19
Tabela 6. Quantidade de fluido a administrar, na forma de bolus (em mL/Kg), de acordo com o grau de hipoperfusão	32
Tabela 7. Normas de orientação para a suplementação de potássio (adaptado de Feldman & Church, 2010).	33
Tabela 8. Doses sugeridas para compostos opióides em cães com PA.....	34

Tabela 9. Doses sugeridas para quetamina e anestésicos locais em cães com PA.....	34
Tabela 10. Cálculo das necessidades energéticas de repouso de acordo com o peso vivo (Mansfield & Beths, 2015).....	37
Tabela 11. Anti-eméticos usados no tratamento da náusea e vômito associado na pancreatite canina.....	38
Tabela 12. Antibióticos usados no tratamento de complicações infecciosas em casos de PA canina (adaptado de Ramsey, 2011)	39
Tabela 13. Antiácidos usados no tratamento de pancreatite canina.....	39
Tabela 14. Estatística descritiva relativa à idade (anos) dos grupos de desfecho fatal (DF) e não fatal (DNF).	50
Tabela 15. Distribuição das raças de cães (frequência absoluta)	50
Tabela 16. Estatística descritiva do peso corporal (Kg) dos grupos de DF e DNF.	52
Tabela 17. Frequência absoluta do número de doenças concomitantes da amostra e dos grupos de DF e DNF.....	52
Tabela 18. Frequência absoluta das diferentes doenças concomitantes já diagnosticadas na amostra e nos grupos de DF e DNF.	53
Tabela 19. Estatística descritiva relativa ao tempo de internamento (em dias) dos grupos de desfecho fatal (DF) e não fatal (DNF).	54
Tabela 20. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF que apresentou sinais clínicos compatíveis com pancreatite e análise de associação entre o desfecho e estes, pelo teste exato de Fisher.	55
Tabela 21. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF que apresentaram sinais ecográficos compatíveis com pancreatite e análise de associação entre o desfecho e estes sinais, pelo teste exato de Fisher.	56
Tabela 22. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF que apresentou os seguintes valores de Spec® cPL.	57
Tabela 23. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF com presença ou ausência de alterações a nível dos parâmetros de hemograma, e análise de associação entre o desfecho e estes, pelo teste exato de Fisher.....	58
Tabela 24. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF que apresentou alterações do equilíbrio ácido-base e análise de associação entre o desfecho e estas, pelo teste exato de Fisher.	59
Tabela 25. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF com presença ou ausência de alterações a nível dos valores de creatinina, e análise de associação entre o desfecho e estes, pelo teste exato de Fisher.....	59
Tabela 26. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF com presença ou ausência de alterações a nível dos valores de proteínas totais e de albumina, e análise de associação entre o desfecho e estes, pelo teste exato de Fisher.....	60

Tabela 27. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF com presença ou ausência de alterações a nível dos valores de sódio, potássio, cloro, cálcio e fosfato, e análise de associação entre o desfecho e estes, pelo teste exato de Fisher.	61
Tabela 28. Descrição estatística do número de alterações eletrolíticas dos grupos de DF e DNF	61
Tabela 29. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF com presença ou ausência de alterações a nível dos valores de ALT, FAS, GGT, bilirrubina total, triglicéridos e glucose, e análise de associação entre o desfecho e estes, pelo teste exato de Fisher.....	62
Tabela 30. Descrição estatística do número de alterações hematológicas dos grupos de DF e DNF	63
Tabela 31. Distribuição do número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos em cada grupo de classificação (obtida através do organ score) que apresentou um DF ou DNF	64
Tabela 32. Descrição estatística das classificações atribuídas através do organ score dos grupos de DF e DNF.....	65
Tabela 33. Descrição estatística do tempo de internamento (em dias) das diferentes classificações atribuídas pelo organ score	66
Tabela 34. Distribuição do número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos em cada grupo de classificação (obtida através do clinical severity index) que apresentou um desfecho fatal (DF) ou não fatal (DNF).....	67
Tabela 35. Descrição estatística do tempo de internamento (em dias) das diferentes classificações atribuídas pelo <i>clinical severity index</i>	68
Tabela 36. Correlação das classificações obtidas através do uso do organ score e do clinical severity index para indivíduos com PA. Os valores representam o número de indivíduos com uma dada combinação de classificações.	69
Tabela 37. Frequência relativa (FR%) das análises efetuadas/requeridas em consulta, na área de Medicina, por espécie	98
Tabela 38. Frequência relativa (FR%) das análises efetuadas/requeridas em consulta, na área de Medicina, por espécie (continuação).....	99
Tabela 39. Frequência relativa (FR%) de outros exames e procedimentos efetuados em consulta, na área de Medicina, por espécie.	99
Tabela 40. Frequência relativa (FR%) de outros exames e procedimentos efetuados em consulta, na área de Medicina, por espécie (continuação).....	100
Tabela 41. Frequência relativa (%) das doenças diagnosticadas na área de Cirurgia, por espécie.	100
Tabela 42. Frequência relativa (%) das doenças diagnosticadas na área de Cirurgia, por espécie (continuação).....	101
Tabela 43. Frequência relativa (FR%) de procedimentos não cirúrgicos efetuados em consulta, na área de Cirurgia, por espécie.	101
Tabela 44. Frequência relativa (FR%) de procedimentos cirúrgicos observados/seguídos, por espécie.	102

Tabela 45. Critérios desenvolvidos para doentes críticos (Adaptado de Mansfield, James Robertson, 2008)	105
Tabela 46. Critérios desenvolvidos para doentes críticos (Adaptado de Mansfield, James Robertson, 2008) (continuação).....	106
Tabela 47. Valores de referência de temperatura, frequência cardíaca e respiratória (Hotson & Hughes, 2007).....	107
Tabela 48. Valores de referência de Spec® cPL, parâmetros hemograma e de bioquímicas a serem analisados (Langford Veterinary Services – Diagnostic Laboratories)	107
Tabela 49. Valores de referência de pesos das raças de cães presentes na amostra (Bell, Cavanagh, Tilley, & Smith, 2012).....	107
Tabela 50. Descrição estatística dos valores dos parâmetros de hemograma dos grupos de desfecho fatal (DF) e não fatal (DNF).	109
Tabela 51. Descrição estatística dos valores de creatinina dos grupos de desfecho fatal (DF) e não fatal (DNF)	109
Tabela 52. Descrição estatística dos valores de proteínas totais e albumina, dos grupos de desfecho fatal (DF) e não fatal (DNF).	109
Tabela 53. Descrição estatística dos valores de sódio, potássio, cloro, cálcio e fosfato dos grupos de desfecho fatal (DF) e não fatal (DNF).....	109
Tabela 54. Descrição estatística dos valores de sódio, potássio, cloro, cálcio e fosfato dos grupos de desfecho fatal (DF) e não fatal (DNF) (continuação)	110
Tabela 55. Descrição estatística dos valores de ALT, FAS, GGT, bilirrubina total, triglicéridos e glucose dos grupos de desfecho fatal (DF) e não fatal (DNF).....	110
Tabela 56. Distribuição do número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos em cada grupo de classificação dos vários sistemas corporais (de acordo com os critérios de Mansfield, James & Robertson, 2008) que apresentou um desfecho fatal (DF) ou não fatal (DNF) e análise de associação entre o desfecho e estes pelo teste de Wilcoxon para amostras independentes	111
Tabela 57. Periodicidade de avaliação dos parâmetros em estudo.....	113

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Estatística descritiva da casuística acompanhada durante o estágio curricular.....	97
Anexo 2. Formulário curto da Escala composta de dor de Glasgow	104
Anexo 3. Critérios desenvolvidos para classificação de doentes caninos com PA espontânea (Adaptado de Ruaux & Atwell, 1998)	105
Anexo 4. Critérios desenvolvidos para doentes críticos (Adaptado de Mansfield, James Robertson, 2008)	105
Anexo 5. Valores de referência de parâmetros avaliados no exame físico, hemograma e bioquímicas	106
Anexo 6. Algoritmo para avaliação dos resultados dos gases sanguíneos (adaptado de Kerl, 2010)	108

Anexo 7. Estatística descritiva do estudo retrospectivo	109
---	-----

Anexo 8. Proposta de estudo prospectivo para a identificação de indicadores de risco no prognóstico da pancreatite em cães e avaliação do comportamento de vários parâmetros clínicos, imagiológicos e laboratoriais na evolução desta doença	113
---	-----

ÍNDICE DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Ach	Acetilcolina (<i>Acetylcholine</i>)
ACT	Tempo de coagulação ativada (<i>activated coagulation time</i>)
ACTH	Hormona adrenocorticotrópica (<i>adrenocorticotropic hormone</i>)
ADN	Ácido desoxirribonucleico
AINEs	Anti-inflamatórios não esteróides
ALT	Alanina aminotransferase
ARDS	Síndrome de <i>stress</i> respiratório agudo (<i>Acute respiratory distress syndrome</i>)
AST	Aspartato aminotransferase
BE	Excesso de base (<i>Base excess</i>)
Bpm	Batimentos por minuto
BUN	Ureia sérica (<i>Blood urea nitrogen</i>)
Ca ²⁺	Ião cálcio
CARS	Síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória (<i>compensatory anti inflammatory response syndrome</i>)
CCK	Colecistoquinina (<i>Cholecystokinin</i>)
CE	Corpo estranho
CGRP	Péptido relacionado com o gene da calcitonina (<i>calcitonin gene-related peptide</i>)
CID	Coagulação intravascular disseminada
Cl ⁻	Ião cloro
CO ₂	Dióxido de carbono
cPLI	imunorreatividade da lipase pancreática canina (<i>Canine pancreatic lipase immunoreactivity</i>)
CPR	Ressuscitação cardiorrespiratória (<i>Cardiopulmonary resuscitation</i>)
CRI	Infusão contínua (<i>continuous rate infusion</i>)
cTLI	Imunorreatividade do tripsinóide sérico semelhante à tripsina canina (<i>Canine trypsin-like immunoreactivity</i>)
DF	Desfecho fatal

DGGR	<i>1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester</i>
DM	Diabetes mellitus
DNF	Desfecho não fatal
ECG	Eletrocardiograma
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FAP	Fator de ativação plaquetário
FAS	Fosfatase alcalina sérica
FFP	Plasma fresco congelado (<i>fresh frozen plasma</i>)
FR	Frequência relativa
GGT	Gama-glutamil transferase
GI	Gastrointestinal
HCO ₃ ⁻	lão bicarbonato
IBD	Doença intestinal inflamatória (<i>Inflammatory bowel disease</i>)
IC	Intervalo de confiança
iCa	Cálcio ionizado
IL	Interleucina
IM	Intramuscular
IPE	Insuficiência pancreática exócrina
IPPV	Venti lação por pressão positiva intermitente (<i>intermittent positive pressureventilation</i>)
IRC	Insuficiência renal crônica
IV	Intravenosa
K ⁺	lão potássio
LR	Lactato de Ringer
Mg ²⁺	lão magnésio
Na ⁺	lão sódio
NaCl	Cloreto de sódio
NE	Nutrição entérica
NG	Naso-gástrico
NK-1	Neuroquinina-1

NMDA	N-metil-D-aspartato (<i>N-methyl-D-aspartate</i>)
NO	Óxido nítrico
NP	Nutrição parentérica
NPY	Neuropéptido Y
OR	<i>Odds Ratio</i>
PA	Pancreatite aguda
PAAF	Punção aspirativa por agulha fina
PC	Pancreatite crónica
pCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono
PDECs	Células epiteliais dos ductos pancreáticos
PE-1	Elastase-1 pancreática
PLA-2	Fosfolipase A2 (<i>phospholipase A2</i>)
PLI	Imunorreatividade da lipase pancreática (<i>Pancreatic lipase immunoreactivity</i>)
PO	<i>Per os</i>
pO ₂	Pressão parcial de oxigénio
PO ₄ ³⁻	Ião fosfato
PON1	Paraoxanase 1
PP	Polipéptido pancreático
PT	Tempo de protrombina
PTT	Tempo parcial de tromboplastina
Pu/Pd	Poliúria/Polidípsia
RER	Necessidades energéticas de repouso (<i>Resting energy requirements</i>)
RLOs	Radicais livres de oxigénio
RM	Ressonância magnética
Rpm	Respirações por minuto
RX	Raio X
SC	Subcutâneo
SID	<i>Semel in die</i> /uma vez por dia
SNE	Sistema nervoso entérico

sO ₂	Saturação de oxigénio
SO ₄ ²⁻	Ião sulfato
SPINK1	<i>Serine protease inhibitor Kazal type 1</i>
SpO ₂	Saturação periférica de oxigénio
SRIS	Síndrome de resposta inflamatória sistémica
TAC	Tomografia axial computadorizada
TAP	Péptido de ativação do tripsinogénio (<i>trypsinogen activation peptide</i>)
TC	Tomografia computadorizada
tCA	Cálcio total
TCO ₂	Dióxido de carbono total
TLI	Imunoreatividade do tripsinóide sérico semelhante à tripsina (<i>Trypsin-like immunoreactivity</i>)
TNF-α	Fator de necrose tumoral-α (<i>Tumor necrosis factor-α</i>)
TPLO	Osteotomia de nivelamento do <i>plateau</i> Tibial (<i>Tibial-plateau-leveling osteotomy</i>)
TSA	Teste de sensibilidade a antibióticos
TTA	Avanço da tuberosidade tibial (<i>Tibial tuberosity advancement</i>)
TTT	Transferência da tuberosidade tibial (<i>Tibial tuberosity transfer</i>)
TTTA	Transposição e avanço da tuberosidade tibial (<i>Tibial tuberosity transposition-advancement</i>)
UPC	Rácio proteína/creatinina urinária (<i>urinary protein/creatinine</i>)
UTCR	Rácio TAP/creatinina urinária (<i>urinary TAP/creatinine ratio</i>)
VIP	Péptido vasoativo intestinal (<i>vasoactive intestinal peptide</i>)
Zn ²⁺	Ião zinco
α	Alfa
β	Beta
δ	Delta
κ	Kappa
μ (recetores)	Recetores mu

A. DESCRIÇÃO DAS ACTIVIDADES DESENVOLVIDAS NO ESTÁGIO CURRICULAR

O estágio curricular, foi realizado na área de clínica de animais de companhia, no Hospital de referência *Vets Now Referrals Swindon*, em Inglaterra, durante o período de 17/11/2014 a 27/03/2015, com um total de 810 horas e uma média de 45 horas semanais. Durante este período a aluna realizou turnos diários de 9 horas, com rotatividade entre os serviços de cirurgia, medicina interna, dermatologia e neurologia, assim como nos serviços de urgência que decorreram durante os fins-de-semana, trabalhando sempre em estreita colaboração com uma equipa de médicos veterinários especialistas e internos, e de enfermeiras.

Em todas as áreas a aluna teve a oportunidade de assistir a consultas iniciais referidas por clínicas de primeira opinião, assim como a consultas de reavaliação. De forma rotineira, realizou o exame físico de animais admitidos e internados, colocou cateteres endovenosos, recolheu (sangue, urina, fezes) ou ajudou (líquido sinovial, líquido cefalorraquidiano, punção por agulha fina, biopsias por endoscopia, etc.) na recolha de amostras biológicas, realizou análises *in house*, utilizando o leitor epoc®, avaliando tubos de microhematócrito e utilizando o refratómetro para determinação de proteínas totais. Foi responsável pelo envio de amostras para laboratórios externos e interpretou os resultados obtidos. Em doentes internados, teve a possibilidade de fazer a medição da pressão arterial, cálculo de doses e administração de fármacos, preparação de sistemas de perfusão e administração de fluidoterapia. Participou diariamente na sedação e medicação pré-anestésica de doentes, tendo participado na escolha dos fármacos a utilizar, calculando doses, administrando esses mesmos fármacos e ajudando na contenção de animais. Ajudou na indução anestésica com propofol, avaliando o plano anestésico e realizando entubação endotraqueal. Teve oportunidade de observar e ajudar em diversos estudos imagiológicos [ecografia, radiografia (RX), tomografia axiais computadorizada (TAC) e ressonância magnética (RM)]. Em todos estes, ajudou na manutenção anestésica com anestésico volátil, realizando monitorização anestésica (avaliação de reflexo palpebral, tônus mandibular, presença de estrabismo, cor das mucosas, pulso/frequência cardíaca, frequência respiratória, SpO₂, capnografia). Durante a realização de procedimentos vários, tais como ecografia abdominal, ecocardiografia, cistocentese, toracocentese, pericardiocentese, punção por agulha fina de diversos órgãos e ecografia de tendões, fez a contenção de animais e participou na discussão de casos. Relativamente à realização de radiografias ajudou e efetuou o posicionamento, e participou na escolha de constantes radiográficas e revelação de cassetes. Durante a realização de TACs pode observar e proceder à administração dos medicamentos de contraste.

Especificamente na área de cirurgia, à qual foram dedicadas cerca de 297 horas e que teve grande enfoque em cirurgia ortopédica, a aluna pode ajudar na preparação do doente, o que incluiu a realização de exame físico inicial e a classificação de risco cirúrgico, a obtenção de acesso venoso periférico, obtenção de sangue para análises pré-cirúrgicas (e realização das

mesmas), ajuda na realização de RX pré e pós cirúrgico, monitorização pré-cirúrgica da anestesia, tricotomia e assepsia do doente. Durante a cirurgia, teve possibilidade de assistir e discutir o caso com o cirurgião, e sempre que necessário efetuou o papel de circulante. No pós-cirúrgico imediato realizou a monitorização do doente, avaliando os seus sinais vitais e procedendo à extubação. Realizou a avaliação e manejo da dor, discutindo quais os fármacos mais adequados a cada caso, calculando doses e frequência de administração bem como realizando e preparando infusões contínuas sempre que necessário.

Na área de medicina interna, à qual foram dedicadas cerca de 315 horas, a aluna procedeu ao exame físico de doentes, recolheu amostras, procedeu ao internamento de doentes, colaborou na sua terapêutica e ajudou na realização de estudos imagiológicos. Alguns dos procedimentos realizados de forma esporádica incluíram a preparação de sangue para transfusão sanguínea, incluindo o cálculo da quantidade e das velocidades de administração, a preparação do doente e do sistema de administração e monitorização do doente durante e após a transfusão (sinais vitais, deteção de possíveis reações adversas e cálculo do hematócrito final); a colocação de tubo nasoesofágico em doentes inapetentes e sua alimentação; a algaliação; a observação de procedimentos de trepanação dos seios e realização de lavagem e instilação de tratamento antifúngico tópico em casos de aspergilose; a integração na equipa de emergência, ajudando na reanimação de doentes em paragem cardiorrespiratória (monitorização de sinais vitais e realização de ventilação assistida); a participação na realização de endoscopias do trato gastrointestinal e broncoscopias.

Às áreas de neurologia e dermatologia foram dedicadas, em conjunto, um total de 54 horas. Relativamente à área de neurologia, a aluna preparou doentes para a realização de procedimentos de diagnóstico (obtenção de acesso venoso periférico, recolha de sangue, sedação e indução anestésica, monitorização de doentes para RM, TAC, RX e recolha de líquido cefalorraquidiano), observou a realização dos procedimentos referidos, discutiu resultados e preparou medicação. Na área de dermatologia foi possível a coloração e observação de lâminas de citologia e discussão de casos com o clínico.

Durante os fins-de-semana, em que hospital funcionava como um serviço de urgência, a aluna teve a oportunidade de tomar um papel mais ativo na monitorização dos doentes internados e na administração da respetiva medicação. Também acompanhou o médico veterinário em múltiplos casos de urgência, tendo dedicado 144 horas a este serviço.

A análise descritiva relativa à casuística acompanhada pode ser consultada no Anexo 1.

Além da componente prática do estágio, a aluna teve a oportunidade de assistir a diversas palestras efetuadas pelos clínicos, como parte do desenvolvimento contínuo que o hospital proporciona a médicos e enfermeiros veterinários. Nestas foram abordados os seguintes temas: *Cat Friendly Hospital*, *Vestibular Disorders of Dogs and Cats: a Clinical Approach and Cases*, *Head Trauma management*, *Exotic Emergencies and First Aid*, *Dyspnea Management*, *Cardiopulmonar Ressuscitation* e *Blood Smears: How to do and Interpret them*, entre outros.

B. INTRODUÇÃO

A pancreatite canina é uma doença bastante comum na prática clínica e que esta representa um desafio, não só em termos de diagnóstico mas também de manejo terapêutico. Parte deste desafio está relacionado com a variedade de apresentações que esta doença pode tomar e das complicações que podem surgir com o desenvolvimento da doença, o que dificulta avaliação da gravidade desta doença e a elaboração de um prognóstico. Para além disso, não existem sistemas objetivos de classificação da gravidade da pancreatite na medicina veterinária e os poucos estudos que avaliam potenciais indicadores de prognóstico da doença muitas vezes não apresentam resultados conclusivos. Por estes motivos, foi decidida a realização de um estudo que avaliasse vários parâmetros utilizados de forma rotineira na prática clínica, em doentes com pancreatite, por forma a identificar quais destes poderão ser úteis na elaboração precoce de um prognóstico e assim facilitar o manejo terapêutico dos doentes.

É feito um enquadramento bibliográfico inicial da anatomia e função do pâncreas e da pancreatite canina, seguindo-se depois a descrição do estudo retrospectivo de 22 casos de pancreatite canina.

C. ENQUADRAMENTO BIBLIOGRÁFICO

1. O pâncreas

1.1. Anatomia e histologia

O pâncreas localiza-se na zona dorsal das regiões cranial e lateral direita do abdómen, caudalmente ao fígado (Figura 1). Este é um órgão alongado e lobulado, em forma de V, constituído por um lobo esquerdo e um lobo direito, e pelo corpo; com uma superfície nodular e irregular (Evans & de Lahunta, 2013); e composto por uma parte endócrina e uma parte exócrina (Fossum & Casplan, 2013). O lobo direito é mais longo e situa-se no mesoduodeno, junto à parte descendente do duodeno (Noort, 2010) e em contacto com a parte dorsal da parede abdominal direita (Evans & de Lahunta, 2013). O lobo esquerdo pode contactar com o piloro, fígado e com o cólon transversal (Noort, 2010). O corpo une os dois lobos do pâncreas e encontra-se em contacto com o piloro. Por vezes, pode encontrar-se um pâncreas acessório (Evans & de Lahunta, 2013).

O pâncreas tem dois ductos excretores, que drenam para o duodeno (Figura 2). No interior do pâncreas, estes dois ductos comunicam entre si, ou podem cruzar-se. Quando estes ductos não comunicam, o ducto pancreático drena o lobo direito e o ducto pancreático acessório drena o lobo esquerdo (Fossum & Casplan, 2013).

O ducto pancreático encontra-se associado com a abertura do ducto biliar e drena para o duodeno a partir da papila duodenal maior (através do esfíncter de Oddi), juntamente com o ducto biliar, enquanto o ducto pancreático acessório drena para o duodeno a partir da papila duodenal menor. No entanto, existem grandes variações anatómicas entre as diferentes espécies, e até mesmo entre animais da mesma espécie. No caso do cão, o ducto excretor

principal é o ducto pancreático acessório, enquanto o ducto pancreático é mais pequeno e pode estar ausente (Evans & de Lahunta, 2013).

Figura 1. Órgãos abdominais (cão) – visualização ventral (adaptado de Evans & Lahunta, 2013).

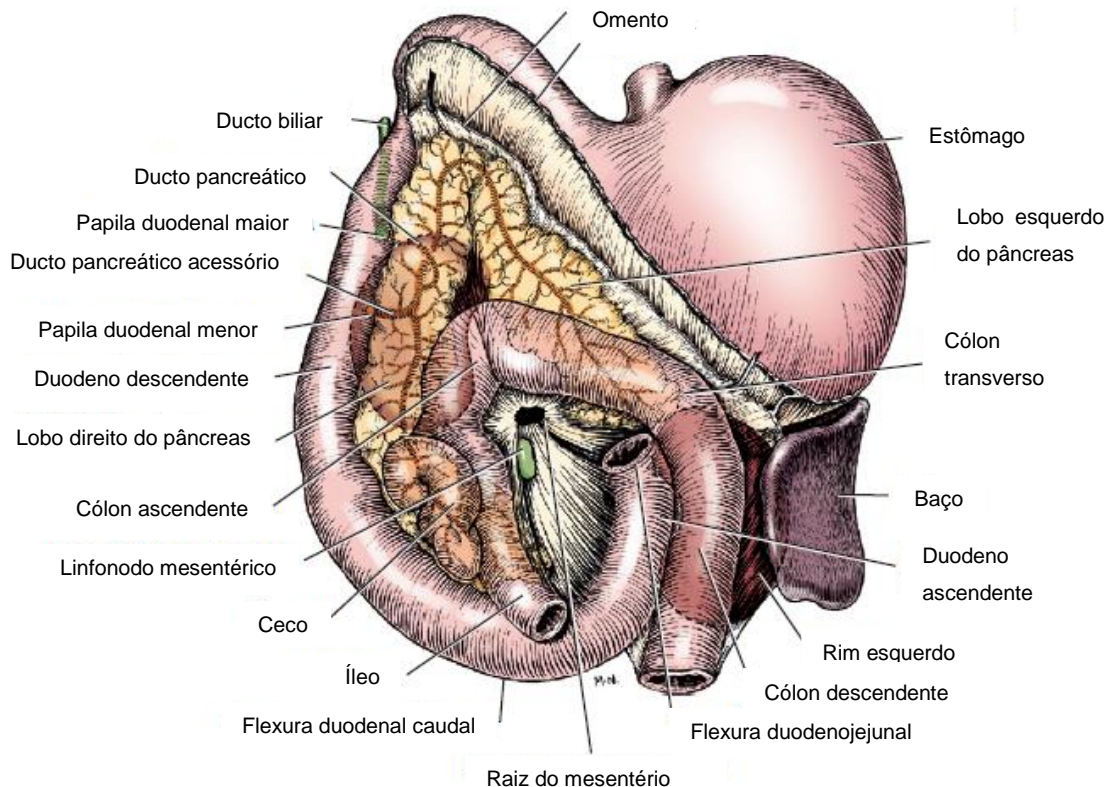
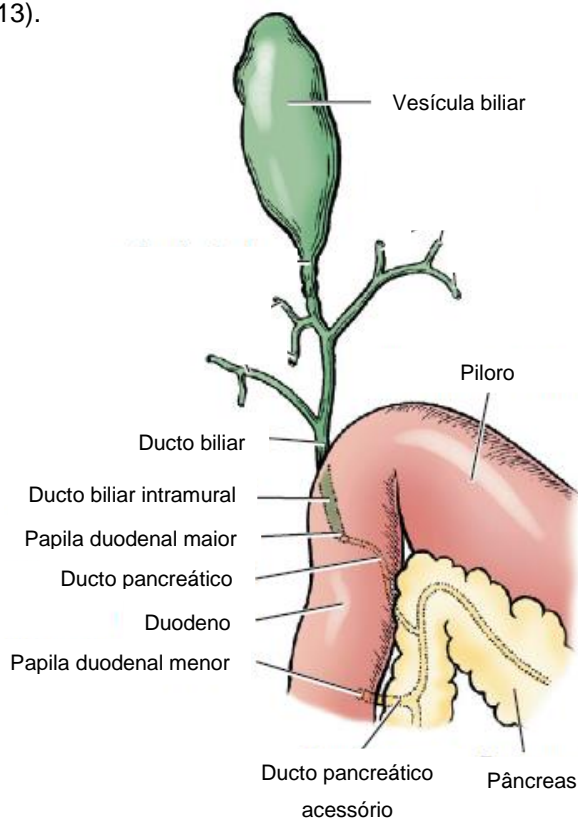


Figura 2. Ductos pancreático e pancreático acessório (cão) (adaptado de Evans & de Lahunta, 2013).



O lobo esquerdo é irrigado principalmente pelo ramo pancreático da artéria esplênica (Evans & de Lahunta, 2013), sendo algumas partes deste também irrigadas por ramos das artérias hepática e gastroduodenal (Fossum & Casplan, 2013) e por pequenos ramos pancreáticos que vêm diretamente da artéria celíaca. Este é drenado principalmente por duas veias que terminam na veia esplênica, e parte deste é ainda drenada pela veia satélite do ramo da artéria pancreatoduodenal cranial. Os principais vasos que irrigam o lobo direito do pâncreas são os ramos pancreáticos das artérias pancreatoduodenais cranial e caudal, que se anastomosam no interior da

glândula. A veia pancreatoduodenal caudal é a principal veia do lobo pancreático direito e drena para a veia mesentérica cranial (Evans & de Lahunta, 2013).

Os vasos linfáticos do pâncreas drenam para os linfonodos duodenal hepático, esplênico e jejunal (Evans & de Lahunta, 2013).

A maioria da inervação simpática provém do plexo celíaco e atinge o órgão seguindo os ramos pancreáticos das artérias celíaca e pancreatoduodenal cranial. A inervação parassimpática é feita através de ramos finos que correm com o ramo esplênico da artéria celíaca e com a artéria mesentérica cranial (Evans & de Lahunta, 2013).

Em termos histológicos, pâncreas tem uma fina cápsula de tecido conjuntivo, a partir do qual se estendem septos que cobrem os principais ductos e vasos e separam o parênquima em lóbulos (Mescher, 2013). A parte exócrina do pâncreas é composta por conjuntos de ácinos secretores que drenam para um sistema de ductos altamente ramificado. A parte endócrina é composta por ilhéus de Langerhans, espalhados ao longo do tecido exócrino. Ocasionalmente, podem observar-se adipócitos espalhados pelo parênquima (Young, Lowe, Stevens, & Heath, 2006).

Os ácinos do pâncreas exócrino são formados por células secretoras de forma piramidal e que se encontram ligadas a um sistema de ductos (Eurell, 2004). Estes encontram-se rodeados por uma lâmina basal, protegida por uma delicada camada de fibras reticulares que possui uma rede de capilares (Mescher, 2013). Estas células são típicas células de secreção proteica, onde são sintetizadas e armazenadas enzimas, na forma de grânulos de zimogénios (Young, Lowe, Stevens, & Heath, 2006), a forma inativa destas. A porção apical das células está preenchida por grânulos de zimogénio (Eurell, 2004), que são libertados no lúmen acinar por exocitose (Young, Lowe, Stevens, & Heath, 2006).

Cada ácino é drenado por um ducto intercalar, constituído por epitélio cuboide simples. As células iniciais destes ductos estendem-se para o interior do lúmen do ácino, sendo denominadas por células centroacinares, que secretam água e iões de bicarbonato (HCO_3^-) no suco pancreático, o qual alcaliniza e transporta as enzimas hidrolíticas produzidas nos ácinos (Mescher, 2013). Os ductos intercalares drenam para pequenos ductos intralobulares, que se fundem com os ductos interlobulares, os quais se juntam ao ducto pancreático principal, que percorre todo o pâncreas (Mescher, 2013).

A função endócrina do pâncreas é desenvolvida por pequenas células de aparência semelhante a células enteroendócrinas, localizadas em aglomerados que recebem a denominação de ilhéus de Langerhans, sendo cada um destes envolvido por uma fina cápsula reticular que os separa do tecido acinar adjacente (Mescher, 2013). Os ilhéus variam em tamanho e contêm uma variedade de tipos celulares, cada um deles responsável pela secreção de um tipo de hormona, sendo as células secretoras de glucagon, insulina e somatostatina designadas por células α , β e δ , respetivamente (Young, Lowe, Stevens, & Heath, 2006). As células α secretam também a colecistoquinina, proteína inibidora de gastrina

e ACTH-endorfina (Eurell, 2004) e as células δ secretam ainda o péptido vasoativo intestinal (VIP). Os ilhéus pancreáticos normalmente também possuem algumas células enterocromafins (como as que se encontram no trato digestivo) espalhadas pelos ácinos e ductos, e que secretam outras hormonas que afetam o sistema digestivo (Mescher, 2013).

1.2. Fisiologia do pâncreas exócrino

A principal função do pâncreas exócrino é ajudar na digestão e assimilação de alimento, assim como a proteção contra a autodigestão (Mansfield & Jones, 2001a).

A digestão divide-se em duas fases: numa fase luminal e uma fase membranária. Na fase luminal estão envolvidas enzimas que atuam a nível do lúmen digestivo e na qual a secreção pancreática desempenha um papel fundamental, contribuindo para os processos de hidrólise incompleta dos nutrientes complexos e consequente formação de polímeros de cadeia curta (Cunningham & Klein, 2007). Além do seu papel a nível da digestão, as secreções pancreáticas inibem a proliferação bacteriana no intestino delgado proximal, promovem a degradação normal das enzimas da bordadura em escova que se encontram expostas (Mansfield & Jones, 2001a) e, em conjunto com as secreções biliares, exercem um efeito trófico na mucosa intestinal (Hall, Simpson, & Williams, 2005) .

1.2.1. Composição da secreção pancreática

A secreção pancreática inclui enzimas digestivas, que ajudam na degradação de lípidos, proteínas e polissacarídeos no duodeno proximal, e HCO_3^- para neutralizar o ácido gástrico que chega ao duodeno (Mansfield & Jones, 2001a).

1.2.1.1. Enzimas proteolíticas

As enzimas proteolíticas (Tabela 1) mais importantes são a tripsina, a quimotripsina e as carboxipeptidases (Guyton & Hall, 2011). Visto que estas são potencialmente perigosas para as células pancreáticas, são sintetizadas como zimogénios. Após a sua síntese, as enzimas e proenzimas são armazenadas em grânulos de zimogénio e quando as células acinares são estimuladas, estes fundem-se com a membrana plasmática e libertam o seu conteúdo para o lúmen da glândula e, eventualmente, para o lúmen duodenal, onde são convertidas nas suas formas ativas (Cunningham & Klein, 2007). A ativação ocorre por ação da enteropeptidase (enteroquinase), que é produzida pelos enterócitos e vai separar a proteína de ativação da tripsina (TAP) do tripsinogénio, o que provoca a ativação a tripsina e assim permite que esta ative outras enzimas proteolíticas (Noort, 2010), atuando também como agente autocatalítico. A tripsina, a quimotripsina e a elastase são endopeptidases, pois atuam nas ligações peptídicas interiores das proteínas (Barret, Brooks, Boitano, & Barman, 2010), o que resulta na produção de péptidos de cadeia curta. Existem também duas exopeptidases secretadas pelo pâncreas que libertam aminoácidos individuais das terminações das cadeias peptídicas (Cunningham & Klein, 2007).

Tabela 1. Enzimas pancreáticas da digestão proteica (adaptado de Cunningham & Klein, 2007)

Enzima	Ação	Percursor	Ativador
Tripsina	Endopeptidase	Tripsinogénio	Enteropeptidase; Tripsina
Quimotripsina	Endopeptidase	Quimotripsinogénio	Tripsina
Elastase	Endopeptidase	Proelastase	Tripsina
Carboxipeptidase A	Exopeptidase	Procarboxipeptidase A	Tripsina
Carboxipeptidase B	Exopeptidase	Procarboxipeptidase B	Tripsina

1.2.1.2. Amilase

A enzima pancreática que digere os carboidratos é a α -amilase, dando origem a dissacarídeos e a alguns trissacarídeos (Guyton & Hall, 2011).

1.2.1.3. Enzimas Lipolíticas

As principais enzimas capazes de digerir lípidos são a lipase pancreática, que hidrolisa triglicéridos em ácidos gordos e monoglicerídeos; a esterase do colesterol, que hidrolisa os ésteres de colesterol; e a fosfolipase, que quebra os fosfolípidos em ácidos gordos (Guyton & Hall, 2011).

Visto que os lípidos não se dissolvem em água, é necessária uma ação detergente para emulsionar ou dissolver os lípidos, para que estes possam ser sujeitos à ação de enzimas hidrolíticas. Esta emulsão começa no estômago e é completada no intestino delgado, pela ação detergente dos ácidos biliares e de fosfolípidos (Cunningham & Klein, 2007). Apesar de ser necessária a presença de sais biliares para que a lipase atue de forma eficiente, a presença de concentrações fisiológicas de sais biliares previne a ligação da lipase aos seus substratos (Cordle & Lowe, 1998). Assim, é necessária a ação de uma outra proteína de origem pancreática, a co-lipase, para que a lipase possa atuar. Esta é secretada na sua forma inativa (proco-lipase) e é ativada pela tripsina (Barret, Brooks, Boitano, & Barman, 2010).

1.2.1.4. Enzimas que digerem ácidos nucleicos

Os ácidos nucleicos são separados em nucleótidos pelas nucleases pancreáticas (Barret, Brooks, Boitano, & Barman, 2010). A desoxirribonuclease I é uma enzima que ataca preferencialmente ácido desoxirribonucleico (ADN) de cadeia dupla, por clivagem endonucleotídica, dando origem a oligonucleótidos (Kaneko, et al., 2003). Existem ainda ribonucleases de origem pancreática (Lundblad, Bartlett, Hornsby, Hudson, & Rose, 1973).

1.2.1.5. Água, bicarbonato e outros eletrólitos

O pâncreas exócrino secreta um fluido alcalino (Kaneko, Harvey, & Bruss, 2008) pobre em cloro (Cl^-) (Zhao, Star, & Muallem, 1994), e no qual o anião dominante é o HCO_3^- , sendo a sua secreção acoplada à secreção de fluido (Lee, Ohana, Park, Yang, & Muallem, 2012). O conteúdo de cátions da secreção pancreática é semelhante à do plasma, sendo o sódio (Na^+) o cátion predominante e as concentrações de potássio (K^+) e cálcio (Ca^{2+}) muito mais baixas (Kaneko, Harvey, & Bruss, 2008). Existem ainda pequenas quantidades de magnésio (Mg^{2+}), zinco (Zn^{2+}), fosfato (PO_4^{3-}) e sulfato (SO_4^{2-}) (Lee, Ohana, Park, Yang, & Muallem, 2012). O volume da secreção pancreática tem uma relação direta com a concentração de HCO_3^- , verificando-se um aumento do pH e uma diminuição da concentração de Cl^- , à medida que a

taxa de fluxo aumenta (Kaneko, Harvey, & Bruss, 2008). Este fluido rico em HCO_3^- neutraliza o pH ácido proveniente do estômago, limita a ativação do tripsinogénio e transporta as enzimas digestivas do pâncreas para o intestino delgado (Venglovecz, Jr., Gray, & Hegyi, 2014). Vai também ter importância para a solubilização de macromoléculas, na prevenção da agregação de enzimas digestivas e de mucinas e vai criar um ambiente com um pH ideal para a atuação das enzimas digestivas no duodeno (Park, et al., 2010).

As células acinares secretam um pequeno volume de fluido isotónico, rico em cloreto de sódio (NaCl). As células epiteliais dos ductos pancreáticos (PDECs) são as responsáveis pela secreção da maior parte do fluido e HCO_3^- presente no suco pancreático e modificam a composição iónica do fluido ao longo da árvore de ductos, absorvendo a maioria de Cl^- e secretando HCO_3^- (Lee, Ohana, Park, Yang, & Muallem, 2012). A quantidade e composição deste fluido são determinadas pelo transporte vetorial de iões mediado por transportadores de membrana seletivos, presentes nas membranas basolaterais e apicais das PDECs (Hong, Park, Shcheynikov, & Muallem, 2014).

1.2.2. Proteção contra a digestão

Como já foi mencionado as enzimas proteolíticas são sintetizadas na sua forma inativa (zimogénios), sendo apenas convertidas nas suas formas ativas quando atingem o lúmen duodenal (Cunningham & Klein, 2007). Esta é apenas uma das formas de proteção contra a autodigestão do pâncreas, existindo outros mecanismos que permitem a manutenção da integridade deste órgão enquanto secreta enzimas que podem digerir os seus tecidos. Estes mecanismos incluem a separação das enzimas lisossomais (capazes de ativar zimogénios) dos zimogénios no interior das células pancreáticas, por meio de membranas intracitoplasmáticas; a existência de um inibidor específico da tripsina nos grânulos de zimogénio, denominado *serine protease inhibitor Kazal type 1* (SPINK1) (Watson, 2015a), que tem capacidade de inativar aproximadamente 10% da quantidade total de tripsina livre (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010) que possa ter sido prematuramente ativada (Mansfield & Jones, 2001a) e que apenas se expressa em grandes quantidades na presença de inflamação ativa (Watson, 2015a); a presença de anti-proteases, como a $\alpha 1$ -antitripsina, a $\alpha 2$ -macroglobulina e a $\alpha 1$ -antiquimiotripsina, que circulam no plasma e protegem contra as proteases que possam escapar para a circulação (Mansfield & Jones, 2001a). A ligação de proteases à $\alpha 2$ -macroglobulina dá origem a um complexo que é reconhecido e rapidamente removido da circulação por ação do sistema reticuloendotelial. Já a ligação de proteínas ao inibidor $\alpha 1$ -antitripsina é reversível. Assim, pensa-se que a sua principal função seja a de ligar-se às enzimas no espaço extravascular e transportá-las até às $\alpha 2$ -macroglobulinas, as quais são grandes demais para penetrarem no espaço extravascular (Noort, 2010); e a capacidade que a tripsina tem de se hidrolisar a si mesma (Noort, 2010).

Recentemente, pensa-se que outra enzima pancreática, a quimotripsina C, esteja implicada na ativação do tripsinogénio no interior do intestino delgado. Esta pode também inativar a

tripsina, dependendo das concentrações de cálcio no ambiente. As concentrações de cálcio são muito baixas nas células acinares, mas elevadas no interior dos ductos pancreáticos e no lúmen do intestino delgado, o que favorece a ativação da tripsina. A ativação da tripsina também parece ser bastante sensível ao pH, pelo que a secreção de HCO_3^- pelo pâncreas é importante, não só na neutralização do ácido gástrico no duodeno, mas também para manter as enzimas pancreáticas inativas nos ductos pancreáticos, onde o pH é mais elevado do que no intestino delgado (Watson, 2015a).

1.2.3. Regulação da secreção pancreática

Os nutrientes presentes no duodeno são os principais sinais para a estimulação da secreção pancreática. A estimulação direta da função pancreática exócrina envolve várias hormonas, que se ligam a recetores das células acinares e dos ductos. Mecanismos indiretos dependem da ativação de reflexos nervosos autónomos (Jaworek, Nawrot-Porabka, Leja-Szpak, & Konturek, 2010). Os componentes da regulação da secreção pancreática exócrina encontram-se sumarizados na Tabela 2.

Tabela 2.Regulação do pâncreas exócrino (adaptado de Noort, 2010)

	Hormonal	Neurológica	Metabólica
Estimulação	Secretina; Colecistoquinina; Gastrina; VIP; Corticosteróides; PgE1 ; PP em baixas quantidades (Rodrigues, Fonseca, & das Neves, 2005); Bombesina (Rodrigues, Fonseca, & das Neves, 2005);	Fibras parassimpáticas (Acetilcolina) (Park, et al., 2010); N. vago; N. esplancnico;	Bilis intraduodenal; Nutrientes no lúmen duodenal;
Inibição	Glucagon; PP em quantidades elevadas (Rodrigues, Fonseca, & das Neves, 2005); Somatostatina;	Fibras parassimpáticas (NPY, Substância P, CGRP) (Park, et al., 2010); Fibras simpáticas;	Alimentação parenteral; Dietas elementares; Tripsina no duodeno; Alimentos com elevada % de fibra;

A regulação neurológica da função secretora do pâncreas exócrino envolve os nervos autonómicos do pâncreas, que fazem parte do sistema nervoso entérico (SNE) (Jaworek, Nawrot-Porabka, Leja-Szpak, & Konturek, 2010). Estes são compostos por fibras pré-ganglionares parassimpáticas (vagais) e fibras pós-ganglionares simpáticas (esplâncnicas). O principal neurotransmissor que atua nas células acinares e dos ductos é a acetilcolina (Ach), secretada pelas fibras vagais, que vai provocar o aumento da concentração de Ca^{2+} intracelular, levando à exocitose dos grânulos secretores, ou secreção de fluidos e eletrólitos (Park, et al., 2010). A atividade do SNE é modulada pelo sistema nervoso central (Rodrigues, Fonseca, & das Neves, 2005).

A regulação endócrina é exercida pelo sistema gastroenteropancreático que é composto por células endócrinas dispersas ao longo do trato gastrointestinal e no pâncreas. Estas células respondem a estímulos químicos e alterações do pH luminal, ou a estímulos hormonais provenientes da corrente sanguínea e/ou ao estiramento da mucosa decorrente da passagem

da digesta (Rodrigues, Fonseca, & das Neves, 2005). A secretina e a colecistoquinina (CCK) são as principais hormonas responsáveis pela estimulação da secreção pancreática (Barret, Brooks, Boitano, & Barman, 2010), sendo libertadas quando a comida entra no intestino delgado (Mansfield & Jones, 2001a).

As funções mais importantes da CCK são a estimulação da secreção de enzimas e de fluido pelas células acinares (Park, et al., 2010); a contração da vesícula biliar e o relaxamento do esfíncter de Oddi, o que permite o fluxo de bilis e de secreção pancreática para o lúmen intestinal (Barret, Brooks, Boitano, & Barman, 2010); e o aumento da ação da secretina (Park, et al., 2010). A CCK também atua por via parácrina e neurócrina (Barret, Brooks, Boitano, & Barman, 2010). A secreção de CCK é aumentada pelo contato da mucosa intestinal com produtos da digestão, e por dois fatores, denominados por *CCK-releasing peptide* e *monitor peptide*. (Barret, Brooks, Boitano, & Barman, 2010).

A secretina é o estímulo hormonal primário para as células centroacinares e dos ductos (Cunningham & Klein, 2007), estimulando uma secreção rica em HCO_3^- (Mansfield & Jones, 2001a). Esta também estimula a secreção de bilis e aumenta a ação da CCK a nível da secreção de enzimas digestivas. A sua secreção é aumentada pelos produtos da digestão proteica e pelo contato do ácido com a mucosa do intestino delgado proximal (Barret, Brooks, Boitano, & Barman, 2010).

Outras substâncias responsáveis pela regulação da secreção pancreática exócrina incluem a somatostatina, a serotonina, a bombesina, a gastrina, o polipéptido pancreático (PP), o VIP e o enteroglucagon. Além disso, as hormonas que controlam a ingestão de comida e o balanço energético também estão envolvidas na modulação da secreção de enzimas pancreáticas (Jaworek, Nawrot-Porabka, Leja-Szpak, & Konturek, 2010).

Fases da secreção pancreática

Podem distinguir-se três fases de estimulação do pâncreas: cefálica, gástrica e intestinal (Tabela 3). Esta estimulação vai diminuindo até um nível basal à medida que a comida é digerida e absorvida, e que o ácido é neutralizado (Cunningham & Klein, 2007).

Tabela 3. Fases da secreção pancreática

	Estímulo	Resposta	Ação
Cefálica	Visão e cheiro de comida (Cunningham & Klein, 2007)	Indução de respostas vagais	Secreção pancreática (Cunningham & Klein, 2007) e aumento do fluxo sanguíneo (Noort, 2010)
Gástrica	Distensão do estômago com comida (Cunningham & Klein, 2007)	Indução de reflexo vago-vagal (Cunningham & Klein, 2007)	Aumento da produção de HCO_3^- (Noort, 2010)
Intestinal	Entrada de alimento no duodeno (Cunningham & Klein, 2007) e contato de enterócitos com conteúdo ácido e alimento parcialmente digerido (Noort, 2010)	Estimulação das células pancreáticas com Ach, produção de CCK e secretina (Cunningham & Klein, 2007)	Secreção de enzimas e de HCO_3^- (Cunningham & Klein, 2007)

2. Doenças do pâncreas exócrino

As doenças mais importantes do pâncreas exócrino são a hipoplasia ou aplasia hereditária; a inflamação (pancreatite) aguda ou crônica; a atrofia (hereditária ou devida a inflamação crônica); a obstrução do ducto (devido a inflamação, parasitas, cálculos, espasmo do esfíncter, ou a neoplasia da papila); os pseudoquistos; os abscessos (raros); as neoplasias, principalmente adenocarcinomas (raros); a hiperplasia nodular; e a insuficiência secundária, devido a enteropeptidase reduzida (Noort, 2010). A insuficiência pancreática exócrina (IPE) é uma importante doença do pâncreas exócrino que se manifesta clinicamente quando pelo menos de 90% do pâncreas não se encontra funcional e que pode ocorrer em consequência das doenças mencionadas anteriormente (Noort, 2010).

Neste trabalho apenas serão abordadas a pancreatite aguda e crônica.

2.1. Pancreatite

As doenças do pâncreas exócrino são comuns na prática clínica e a pancreatite é de longe a doença do pâncreas exócrino mais comum no cão (Xenoulis, 2015). A pancreatite varia de aguda a crônica e de ligeira a grave. A doença aguda está associada com uma mortalidade elevada mas com potencial para recuperação completa da estrutura e função do órgão, caso o animal sobreviva. Já a pancreatite crônica pode levar a dor refratária e reduzir a qualidade de vida. Também pode resultar na perda progressiva da função exócrina e endócrina do órgão. A definição de pancreatite aguda e crônica não é clara na literatura veterinária (Watson, 2015a), mas normalmente é feita com base na ausência ou presença de lesões histopatológicas permanentes (Xenoulis, 2015). Existem ainda casos de pancreatite crônica com sinais de agudização, que são muitas vezes confundidos com casos de pancreatite aguda (Jensen & Chan, 2014), e casos de pancreatite aguda recorrentes que podem assemelhar-se, na sua aparência clínica, a casos de pancreatite crônica (Watson, 2015a).

2.1.1. Epidemiologia e etiologia

A pancreatite parece ser uma doença comum do cão (Watson, 2015a), tendo a pancreatite aguda (PA) sido considerada muito mais comum do que a pancreatite crônica (PC). Contudo, estudos recentes, que envolveram a realização de histologia pancreática em cães, mostraram que a PC é comum em cães (Watson, 2015b). A prevalência da pancreatite em geral é desconhecida e está provavelmente subestimada, visto que esta é uma doença difícil de diagnosticar em vida (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). Num estudo recente, realizado por Trivedi, Marks, Kass, *et al.* (2011)¹ e citado por (Watson, 2015b), que avaliou a sensibilidade e especificidade dos marcadores séricos de pancreatite, foram analisados 63

¹ Trivedi, S., Marks, S. L., Kass, P. H., et al. (2011). Sensitivity and specificity of canine pancreas-specific lipase (cpl) and other markers for pancreatitis in 70 dogs with and without histopathologic evidence of pancreatitis. *Journal of veterinary internal medicine*, 25, 891-895.

cães com doença confirmada histologicamente. Neste apenas 5 (7,9%) apresentaram doença aguda pura, tendo os restantes 58 (92,1%) evidência histológica de PC. Tal sugere que a PC é comum em cães, mas pode apresentar com frequência episódios de agudização (Watson, 2015b). Num outro estudo pós-morte com 200 cães (com história desconhecida), realizado por Watson, et al. (2007)² e citado por den Bossch, Paepe, & Daminet (2010), verificou-se que 34% mostraram lesões compatíveis com PC, e apenas 2,6% apresentaram lesões da forma aguda. Esta diferença de prevalência pode ser parcialmente explicada pelo fato dos cães que recuperam de um episódio de PA podem não mostrar nenhuma evidência histológica da doença (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

Apesar da maioria dos casos de PA serem moderados e auto limitantes, alguns desenvolvem complicações sistêmicas que podem resultar em morte. As taxas de mortalidade em cães com PA grave estão entre os 27-58% (Jensen & Chan, 2014; Tvarijonaviciute, et al., 2015).

Aparentemente, a pancreatite pode desenvolver-se em cães de qualquer idade, raça e sexo. Contudo, pode haver predisposição em certos grupos de idades e raças (Xenoulis, 2015). A maioria dos cães que se apresentam com pancreatite são de meia-idade a geriátricos (normalmente mais de 5 anos), apesar de existirem casos em animais com apenas alguns meses e outros com mais de 15 anos (Xenoulis, 2015). No caso de PC, normalmente, a idade de aparecimento da doença não é conhecida, pois esta tende a estar bastante avançada aquando do diagnóstico (Watson, 2012). Num estudo que envolveu 70 cães com diagnóstico histológico de PA, os resultados obtidos mostraram que animais com 5 ou mais anos tinham maior probabilidade de ter PA fatal do que os que tinham menos de 5 anos (Hess, Kass, Shofer, van Winkle, & Washabau, 1999). O desenvolvimento de PA em cães de meia-idade a geriátricos pode ser explicado, em parte, pela presença de vários fatores de risco (diabetes mellitus [DM], hiperadrenocorticism e hipotireoidismo) que se desenvolvem nessas idades. A idade avançada de cães com PA também pode ser um reflexo de um processo degenerativo pancreático ou extra-pancreático ou mesmo o resultado de uma acumulação de alterações metabólicas que aumentam o risco de desenvolvimento de PA (Hess, Kass, Shofer, van Winkle, & Washabau, 1999). Relativamente a géneros, os estudos apresentam alguma controvérsia, havendo relatos de que não existe predisposição de género, de machos inteiros ou de machos castrados (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

Estudos recentes identificaram predisposições distintas de raça para PC canina no Reino Unido, incluindo *Cavalier King Charles Spaniels*, *English Cocker Spaniels*, *Boxers* e *Collies* (Watson, 2012). Já os *Schnauzers* miniatura e raças de *Terrier* (principalmente *Yorkshire Terriers*) são consideradas raças de risco acrescido para a PC principalmente nos EUA (Xenoulis, 2015). Relativamente a predisposições de raça para o desenvolvimento de PA, têm

² Watson, P. J., Roulois, A. J., Scase, T., Johnston, P. E., Thompson, H., & Herrtage, M. E. (2007). Prevalence and breed distribution of chronic pancreatitis at post-mortem examination in first-opinion dogs. *Journal of small animal practice*, 48, 609-618.

sido sugeridas raças de *Terrier* e raças não desportivas (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), *Schnauzers* e Caniches miniatura (Jensen & Chan, 2014). Estas predisposições raciais podem resultar da presença de mutações genéticas, já provado em medicina humana, e que tem vindo a ser estudado em medicina veterinária (Watson, 2012).

Na literatura têm sido descritos vários outros fatores como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento de pancreatite em cães. Na Tabela 4 encontram-se sumarizados os fatores de risco para o desenvolvimento de pancreatite em cães.

Tabela 4. Fatores de risco para o desenvolvimento de pancreatite em cães

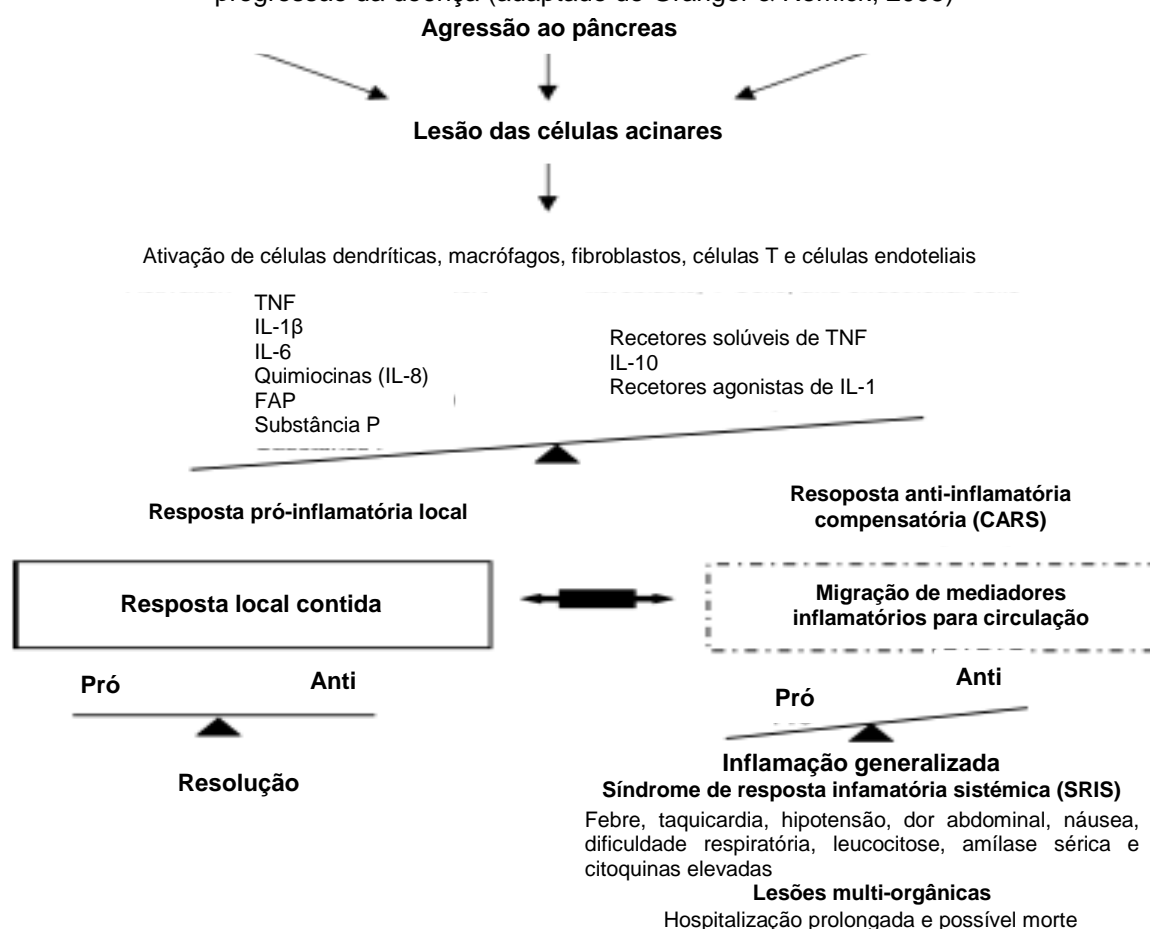
Fator de risco	Cão
Raça	<i>Cavalier King Charles Spaniels</i> , <i>English Cocker Spaniels</i> , <i>Boxers</i> e <i>Collies</i> (Reino Unido) (Watson, 2012); <i>Schnauzers</i> miniatura e raças de <i>Terrier</i> (EUA) (Xenoulis, 2015); raças não desportivas (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), <i>Schnauzers</i> e Caniches miniatura (Jensen & Chan, 2014)
Género	Sem predisposição. Machos inteiros ou castrados (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010)
Idade	Meia-idade a geriátricos (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010)
Doenças endócrinas	DM, hipotireoidismo ou hiperadrenocorticism (Jensen & Chan, 2014);
Fármacos	Furosemida, tetraciclina, procaína, agonistas colinérgicos, estrogénios (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), L-asparaginase, brometo de potássio, fenobarbital, organofosforados (Jensen & Chan, 2014), azatioprina, clortiazida, hidroclortiazida, zinco, vinblastina, sulfonamidas, cisplatina e 5-aminosalicilato, etc. (Mansfield, 2012a)
Fatores dietéticos	Indiscrição alimentar, obesidade (Jensen & Chan, 2014), dietas com elevado teor de gordura (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010)
Infeções	<i>Mycoplasma</i> (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), <i>Babesia</i> e <i>Leishmania</i> (Jensen & Chan, 2014);
Isquemia/reperfusão	Hipovolemia, choque, hipotensão, anemia grave, enfarte, vasoconstrição induzida por aminas vasoativas, coagulação intravascular disseminada (CID) e/ou oclusão venosa temporária durante cirurgia do abdómen cranial (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010)
Obstrução do ducto pancreático	Espasmo do esfíncter, tumor, trauma, intervenção cirúrgica, parasitas, colangite ou edema do ducto através da parede duodenal (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010)
Refluxo duodenal/biliar	Pressão intraluminal aumentada (por vômito ou trauma do duodeno) (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010)
Trauma pancreático	Manipulação cirúrgica, biópsia pancreática ou acidentes de viação (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010)
Outros	Uremia, doença gastrointestinal prévia, formação de trombos (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), causas idiopáticas (Mansfield, 2012a), hiperlipidemia, pós-cirúrgico (Xenoulis, 2015), hipercalcemia (Jensen & Chan, 2014)

2.1.2. Fisiopatologia

Têm havido vários trabalhos sobre a fisiopatologia da pancreatite no homem e em modelos experimentais em roedores e cães. Contudo, não existem estudos sobre PA e PC que ocorra naturalmente em cães (Watson, 2015b).

A pancreatite aguda pode ser dividida em três fases de evolução. A primeira é a inflamação local do pâncreas, que subsequentemente leva a um estado de inflamação generalizada e síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS) – segunda fase. A terceira fase ocorre com o desenvolvimento de lesões em múltiplos órgãos (Figura 3) (Granger & Remick, 2005).

Figura 3. Fases da PA e equilíbrio entre as respostas pró- e anti-inflamatória responsáveis pela progressão da doença (adaptado de Granger & Remick, 2005)



Os mecanismos exatos pelos quais a PA se desenvolve ainda não são completamente compreendidos (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), mas pensa-se que ocorra devido à falha dos mecanismos de proteção do pâncreas, resultando na ativação de zimogénios no interior do mesmo (Mansfield & Jones, 2001a). Esta ativação pode ocorrer devido à co-localização dos zimogénios pancreáticos e das proteases lisossomais no interior das células acinares, devido a um bloqueio apical (Mansfield, 2012b). A ativação precoce da tripsina também pode ocorrer devido a *stress* oxidativo ou hipotensão, e geralmente é agravado por um pH acinar baixo e uma elevada concentração de Ca²⁺ intracelular (Mansfield, 2012a).

Quando mais de 10% da tripsina é ativada, o mecanismo de defesa criado pelo SPINK1 é ultrapassado (Mansfield, 2012a) o que vai levar à lesão das células acinares (Mansfield, 2012b), e posterior autodigestão, inflamação pancreática e necrose da gordura peri-pancreática, por ativação da tripsina e das restantes proteases no interior do pâncreas (Watson, 2015b). Em particular, a fosfolipase-A2 (PLA-2) provoca a hidrólise dos fosfolípidos das membranas celulares, a elastase causa a degradação da elastina nas paredes dos vasos sanguíneos, a quimotripsina ativa a oxidase da xantina (perpetuando assim os danos oxidativos), e a lipase provoca a hidrólise da gordura (Mansfield, 2012b). A inflamação causa vasodilatação dos vasos sanguíneos locais, aumento da permeabilidade dos capilares, coagulação de fluido nos espaços intersticiais, migração de granulócitos para o tecido afetado, e edema (Mansfield, 2012b). A inflamação pancreática e a necrose da gordura peri-pancreática levam a uma peritonite estéril que pode ser focal ou generalizada. A parede intestinal que se encontra em proximidade com o pâncreas também é afetada, aumentando o risco de translocação bacteriana do lúmen intestinal (Watson, 2015b).

A lesão das células acinares leva à ativação do sistema imunitário, incluindo as células dendríticas, os macrófagos, os fibroblastos, as células T, as células endoteliais (Granger & Remick, 2005), os neutrófilos e à libertação de mediadores inflamatórios (TNF- α , IL-1, 6 e 8) no interior do parênquima pancreático (Lakisch, Apte, & Banks, 2015). As células acinares têm a capacidade de ativar vias de sinalização envolvidas na expressão de mediadores inflamatórios (citoquinas, quimiocinas e moléculas de adesão), assim como de os produzir. Estas têm também a capacidade de induzir genes reguladores das células acinares que codificam fatores inflamatórios (através da ativação de fatores de transcrição) e os seus recetores, e os da CCK (de Dios, 2010).

As quimiocinas têm efeitos ativadores e quimiotáticos nos leucócitos, estimulando a sua migração até tecidos lesionados (de Dios, 2010). A principal quimiocina produzida é a IL-8, sendo uma das principais iniciadoras da migração de neutrófilos, quando se inicia um episódio de pancreatite, e também regula e estimula a adesão dos neutrófilos à parede endotelial (Mansfield, 2012a). Além disto, a produção acinar de TNF- α pode induzir a apoptose de células acinares. A expressão acinar da citoquina anti-inflamatória IL-10 também foi demonstrada nas fases iniciais da doença (de Dios, 2010).

A presença de fosfatases pode diminuir a atividade de alguns dos fatores de transcrição, mas a sua ação protetora é diminuída pela presença de grandes quantidades de radicais livres de oxigénio (RLOs). Assim, estas não são capazes de operar como reguladores negativos da resposta inflamatória quando a sobreprodução de RLOs ultrapassa os mecanismos antioxidantes naturais (de Dios, 2010). Além da estimulação de múltiplos mediadores inflamatórios, ocorre uma alteração na circulação pancreática que vai exacerbar a inflamação (Mansfield, 2012a).

Também a tripsina e a quimotripsina são capazes de iniciar, de forma direta, a migração de neutrófilos para o pâncreas, com subsequente produção de RLOs e de óxido nítrico (NO), causando inflamação local ativa e persistente (Cruz-Santamaría, Taxonera, & Giner, 2012). Os RLOs são tóxicos para as células e aumentam ainda mais a permeabilidade celular e vascular, assim como aumentam a expressão de mediadores da inflamação (Mansfield, 2012b).

O NO pode atuar como agente pró- e anti-inflamatório. Quando as concentrações de NO diminuem no interior das células, devido a uma diminuição na circulação, ocorre vasodilatação regional, mas se isto persistir, a função mitocondrial respiratória vai ser prejudicada e o NO transforma-se em peroxinitrito. Este é um oxidante que pode causar peroxidação de lípidos, nitratação de proteínas, lesões das cadeias de ADN e necrose celular, além de ter capacidade de produzir RLOs, perpetuando o *stress* oxidativo (Mansfield, 2012b).

A PA é normalmente acompanhada por uma síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória (CARS) (Talukdar & Vege, 2011) que pode resolver a inflamação local. Contudo, a doença pode progredir (Granger & Remick, 2005) quando as respostas de proteção local falham, o que leva à amplificação e extensão dos mediadores inflamatórios locais para a circulação sistêmica (Talukdar & Vege, 2011) e à libertação de proteases na circulação (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), levando assim a uma SRIS. A SRIS, em conjunto com o aumento de fluido no tecido e alterações da microcirculação levam à disfunção de vários órgãos e, eventualmente, a uma insuficiência multiorgânica (Talukdar & Vege, 2011). Os principais fatores que vão ser importantes na progressão da doença incluem uma microcirculação pancreática alterada, lesões de isquémia-reperfusão, uma alteração de apoptose celular para necrose, e uma interação e estimulação de uma variedade de vias inflamatórias (Mansfield, 2012b).

As alterações da microcirculação pancreática são normalmente de origem multifatorial e podem ocorrer como resultado de um aumento da permeabilidade vascular. Este aumento conduz a alterações edematosas nas células acinares e migração de células inflamatórias (Granger & Remick, 2005).

Os neutrófilos têm estado implicados numa alteração de apoptose para necrose na PA, em conjunto com substâncias como a endotelina-1 e a PLA-2 (Mansfield, 2012a). As células necróticas libertam conteúdos citosólicos que promovem uma resposta inflamatória forte. Por outro lado as células que sofrem apoptose são rapidamente fagocitadas, sem desenvolverem resposta inflamatória. Por isso, formas mais ligeiras de pancreatite caracterizam-se pela ocorrência de apoptose e não de necrose (Mansfield, 2012b).

A tripsina vai ativar outras vias, como o sistema do complemento, e as cascatas de coagulação (Cruz-Santamaría, Taxonera, & Giner, 2012), do fibrinogénio e das quininas (Mansfield & Jones, 2001a), estendendo o processo além da glândula (Cruz-Santamaría, Taxonera, & Giner, 2012). O Sistema do complemento é ativado numa fase inicial da PA, muito

provavelmente através da via alternativa, aumentando de forma substancial a permeabilidade vascular. As quininas vão causar edema por vasodilatação das artérias e permeabilidade capilar aumentada, e são ainda potentes ativadores de neurónios nociceptivos, conseguindo atrair fatores citotóxicos para os tecidos e aumentando a produção de prostaglandinas (Granger & Remick, 2005). Em alguns casos, a ativação da cascata de coagulação vai acabar por resultar em coagulação intravascular disseminação (CID) (Watson, 2015b).

Quando o endotélio vascular e o interstício são afetados, os danos microcirculatórios causados aumentam a permeabilidade vascular, favorecendo a libertação de RLOs, citocinas pró-inflamatórias, metabolitos do ácido araquidónico (prostaglandinas, fator de ativação plaquetário [FAP], leucotrienos) ou enzimas lipolíticas e proteolíticas que conseguem induzir trombose e hemorragia tecidular, e finalmente necrose (Cruz-Santamaría, Taxonera, & Giner, 2012). Outras substâncias que podem estar envolvidas são a substância P, as quinases ativadas por *stress*, moléculas de adesão (P-selectina ou E-selectina) e ciclooxygenase-2 (Cruz-Santamaría, Taxonera, & Giner, 2012). Órgãos com extensas redes capilares, como pulmões, rins e fígado são particularmente suscetíveis a danos (Watson, 2015b). A expressão da substância P parece estar particularmente relacionada com lesões pulmonares. Também se sugere que o NO e a substância P interagem de forma sinérgica na amplificação da dor e da inflamação. Além disso, pensa-se que o intestino contribua para exacerbar a inflamação, de forma direta, devido a isquemia intestinal (Mansfield, 2012a).

O grau de lesão e a ativação de cascatas sistémicas é regulada pelos inibidores das proteases que se encontram na circulação (Mansfield & Jones, 2001a). Estas, além de inibirem as enzimas pancreáticas, têm ações inibitórias nos sistemas de coagulação e do complemento, e na produção de citocinas pró-inflamatórias (Takeda, 2007). Se a reserva de α -macroglobulinas for gasta, ocorre um rápido desenvolvimento de complicações sistémicas (Mansfield & Jones, 2001a).

Para além da CID e das lesões pulmonares agudas, podem surgir outras complicações precoces em resposta à SRIS, como é o caso de insuficiência renal aguda e arritmias cardíacas (Granger & Remick, 2005). Pode ainda surgir DM, cetoacidose diabética, distensão abdominal, íleo paralítico, obstrução do ducto biliar, formação de abscessos e/ou pseudoquistos pancreáticos (Mansfield & Jones, 2001a), septicemia (Lakisich, Apte, & Banks, 2015), alterações metabólicas e/ou choque (Cruz-Santamaría, Taxonera, & Giner, 2012). Já as complicações tardias incluem PC e IPE (Mansfield & Jones, 2001a).

Ao contrário da PA, a PC é uma doença progressiva e irreversível. Com frequência, resulta de episódios de doença aguda recorrentes, que podem estar ligados a predisposições genéticas. Contudo, não é claro quantos casos de PC se iniciam como doença aguda e quantos são crónicos desde o início (Watson, 2015b). Seja qual for a etiologia da PC, a sua fisiopatologia básica envolve uma destruição fibrótica progressiva como resposta à inflamação, que ocorre devido a uma alteração na resposta inflamatória durante um episódio

de pancreatite (Muniraj, Aslanian, Farrel, & Jamidar, 2014). Nesta, células pancreáticas semelhantes a miofibroblastos (Omary, Lugea, Lowe, & Pandol, 2007), podem ser ativadas por fatores tóxicos e por quimiocinas, libertados durante a necro-inflamação pancreática, o que resulta na formação de colagénio e de outras proteínas da matriz extracelular no espaço intersticial, e consequente destruição de células acinares ou lesão e deformação de células dos ductos. Isto leva a uma perda da morfologia e estrutura do pâncreas, com deformação dos ductos e alterações no arranjo e composição dos ilhéus. Estas alterações prejudicam tanto as funções exócrinas como endócrinas (Muniraj, Aslanian, Farrel, & Jamidar, 2014).

2.1.3. Diagnóstico

O diagnóstico de pancreatite representa um desafio na prática clínica. As ferramentas de diagnóstico de rotina não são suficientes para o diagnóstico, devendo ser usados testes mais específicos e sensíveis. Assim, deve existir uma forte suspeita de ocorrência desta doença para que se possa chegar a um diagnóstico. Esta deve surgir de uma história, exame físico e achados laboratoriais e imagiológicos sugestivos. Só então se deve prosseguir para a execução dos referidos testes (Xenoulis & Steiner, 2008).

2.1.3.1. Sinais clínicos e exame físico

A apresentação clínica da doença varia muito (Xenoulis, 2015), dependendo da gravidade da doença. Casos ligeiros podem permanecer subclínicos. Já casos mais graves podem apresentar-se com uma grande variedade de sinais clínicos (Steiner, 2006). Estes sinais podem ser inespecíficos e comuns a várias outras doenças (Jensen & Chan, 2014), pois não existe um único sinal clínico ou uma combinação de sinais clínicos que sejam patognomónicos de pancreatite (Xenoulis, 2015). Os principais sinais clínicos e achados no exame físico, e respetivas prevalências na PA canina são resumidos na Tabela 5.

Os cães com PA apresentam-se normalmente com um desenvolvimento súbito de anorexia (91%), depressão/fraqueza (79%), dor abdominal (58%), vômito (90%, dos quais 10% têm hematémese) e diarreia de intestino delgado ou grosso (33%) (Steiner, 2006; den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010; Mansfield, 2012a). Assim, o vômito, a anorexia e a dor no abdómen cranial são considerados sinais-chave em cães com pancreatite. Sinais neurológicos, como desorientação, têm sido descritos em humanos, cães e gatos com pancreatite grave e são por vezes referidas como encefalopatia pancreática (Steiner, 2006).

Os achados ao exame físico variam consideravelmente com a gravidade e estágio da PA e com o grau de desidratação e choque associados (Mansfield, 2012a), pelo que nalguns cães podem identificar-se dor abdominal, icterícia, febre ou hipotermia, diátese hemorrágica ou ascite (Xenoulis, 2015). Em cães gravemente afetados pode ainda observar-se sinais de desidratação e choque como taquicardia, taquipneia, aumento do tempo de repleção capilar, hipotermia e membranas mucosas secas (Mansfield, 2012a), para além de hipotensão e colapso (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). Se ocorrer uma obstrução do ducto biliar pós-hepática secundária pode surgir icterícia (Jensen & Chan, 2014). Outras complicações

sistêmicas graves, como choque cardiovascular, CID, insuficiência multiorgânica (Xenoulis, 2015), insuficiência renal aguda arritmias cardíacas, lesões pulmonares agudas, cetoacidose diabética (Mansfield, 2012a), tromboembolismo e/ou sépsis (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), podem ocorrer em doentes com pancreatite grave, sendo que os respectivos sinais clínicos a elas associados podem dificultar ainda mais o diagnóstico (Xenoulis, 2015).

Os cães com PC surgem normalmente com sinais clínicos intermitentes, menos específicos e mais ligeiros do que os com PA. Estes normalmente incluem anorexia e fraqueza, enquanto por vezes, perda de peso, vômito, diarreia e dor abdominal podem estar presentes. É importante notar que é frequente existirem outros sinais clínicos adicionais, presentes como consequência de complicações ou de doenças concomitantes (poliúria/polidipsia em animais com DM ou polifagia e perda de peso no caso de IPE), e que estes podem ser mais evidentes que os de pancreatite, podendo levar a erros de diagnóstico (Xenoulis, 2015).

Tabela 5. Prevalência dos sinais clínicos e achados ao exame físico em cães com PA (%). Adaptado de den Bossch, Paepe & Daminet (2010).

Sinais clínicos	Prevalência (%)	Exame físico	Prevalência (%)
Anorexia	91	Desidratação	97
Vômito agudo	90 (10% com hematemesa)	Dor abdominal à palpação	58
Fraqueza/letargia	79	Febre	32
Poliúria/polidipsia	50	Icterícia	26
Diarreia	33 (16% com melena e 4% com hematoquézia)	Sopro cardíaco	20
Sinais neurológicos	20	Anomalias de coagulação	11
Perda de peso	11	Hipotermia	7
Taquipneia	-		
Dispneia	-		

2.1.3.2. Exames laboratoriais de rotina

Os resultados do hemograma, do perfil bioquímico e da urianálise não são específicos e, por isso, não permitem alcançar o diagnóstico (Xenoulis, 2015). Os resultados destes testes são muito variáveis (Armstrong & Williams, 2012), e a maioria resulta da hipovolémia ou da inflamação presente (Mansfield, 2012a). Nalguns casos, especialmente os mais ligeiros, os resultados destes testes podem surgir normais (Xenoulis & Steiner, 2008). Contudo, estes exames laboratoriais devem ser sempre realizados em animais com suspeita de pancreatite, visto serem úteis para o diagnóstico e/ou exclusão de outras doenças, ao mesmo tempo que fornecem informações importantes acerca do estado geral do doente, podendo ajudar a determinar o melhor plano terapêutico a seguir em cada caso (Xenoulis, 2015).

Hemograma

Animais com pancreatite podem surgir com quase todos os tipos de alterações hematológicas, incluindo anemia ou hemoconcentração, leucocitose ou leucopenia, e trombocitopenia (Xenoulis, 2015).

A anemia é um achado frequente, podendo só se tornar aparente após correção da desidratação (Bazelle & Watson, 2014). Num estudo com 70 cães com PA fatal, realizado por

Hess, Saunders, Van Winkle et al. (1998)³ e citado por Steiner (2006), 29% apresentava anemia. A hemoconcentração normalmente resulta da desidratação (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

A leucocitose é mais comum (62%) do que a leucopenia (3,3%). Em casos mais graves de PA, pode estar presente um desvio degenerativo à esquerda, ou alterações tóxicas dos neutrófilos (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). No estudo com 70 cães com PA fatal já mencionado, foi reportada neutrofilia com um desvio à esquerda em 55% dos casos e trombocitopenia em 59% dos casos (Steiner, 2006), a qual pode surgir no seguimento de CID, pelo que é recomendável analisar os perfis de coagulação em caso de suspeita de PA, principalmente na presença de trombocitopenia (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

Bioquímicas sanguíneas e alterações eletrolíticas

As alterações bioquímicas podem incluir alterações consistentes com colestase (ex: aumento da atividade das enzimas hepáticas, hiperbilirrubinémia, hipercolesterolemia), com azotémia pré-renal, e hipoalbuminemia (Jensen & Chan, 2014). A colestase desenvolve-se secundariamente a inflamação pancreática ou a fibrose, que obstrui o ducto biliar comum. A hipoalbuminemia pode dever-se a extravasão por lesão vascular (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

O aumento das enzimas hepáticas e a hiperbilirrubinémia são comuns pelo que, quando presentes, devem aumentar a suspeita de pancreatite e, em alguns casos, podem estar associadas a obstrução extra-hepática do trato biliar (Xenoulis, 2015). Estas elevações ocorrem devido a lesão hepatocelular causada por isquemia hepática, presença de mediadores inflamatórios locais e de mediadores tóxicos pancreáticos na circulação portal. A hiperbilirrubinémia pode surgir em 30 a 53% dos casos, quando há colestase (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

A hiperlipidemia é outro achado comum em cães com pancreatite e pode dever-se a hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia ou ambas, podendo estar associada a outras doenças como endocrinopatias e lipidose hepática, que surgem frequentemente em animais com pancreatite. A hipercolesterolemia está presente em cerca de 50% dos casos de pancreatite canina (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

As concentrações de creatinina e de ureia (BUN) podem encontrar-se aumentadas na presença de desidratação (Xenoulis, 2015), e/ou devido a extravasão de fluido para o terceiro espaço devido a lesão vascular. A azotemia pode estar presente em 59% dos casos de pancreatite canina (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), e em casos graves, pode resultar em insuficiência renal concomitante (Xenoulis, 2015).

³ Hess, R. S., Saunders, H. M., Van Winkle, T. J., et al. (1998). Clinical, clinicopathologic, radiographic and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases(1986-1995). *Journal of american veterinary medicine association*, 213, 891-895.

As alterações eletrolíticas ocorrem com frequência, sendo as mais comuns a hipocalemia, a hipocloremia e a hiponatremia (Xenoulis, 2015), e normalmente estão associadas a vômito e redução do apetite. A hipocloremia é a alteração eletrolítica mais comum (81,3%) (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). A hipocalcemia também pode estar presente, mas é um achado pouco frequente em cães (3-5%) (Armstrong & Williams, 2012).

Cerca de 65% dos cães com PA têm hiperglicemia, que se pode desenvolver devido à liberação de glucagon na presença de excesso de insulina (por inflamação do pâncreas, em combinação com aumentos no cortisol e catecolaminas devido ao stress). Também a presença de DM (em 13,9% dos casos) ou de cetoacidose concomitantes, ou o desenvolvimento de diabetes após um episódio agudo de pancreatite podem levar à ocorrência de hiperglicemia. A hipoglicemia está normalmente associada a casos mais graves, podendo ocorrer secundariamente a uma redução do consumo de alimento, septicemia e/ou doença hepática concomitante (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

A evidência de coagulopatia, como aumento do tempo de coagulação ativada (ACT) e dos tempos de protrombina (PT) e de tromboplastina parcial (PTT), é vista em alguns casos e pode estar associada a hemorragia espontânea. Noutros casos, podem existir evidências sugestivas de CID, como trombocitopenia, prolongamento dos tempos de coagulação (ACT, PT, PTT) e teste de d-dímeros positivo (Xenoulis, 2015).

A acidose metabólica também pode ocorrer em doentes com pancreatite (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

Urianálise

A urianálise pode revelar um aumento da gravidade específica da urina, secundariamente a desidratação. Contudo, em casos graves, pode seguir-se insuficiência renal aguda, com diminuição da gravidade específica e presença de cristais no sedimento (Steiner, 2006). As lesões nos glomérulos causadas pelas enzimas pancreáticas podem levar a uma proteinúria transitória (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

2.1.3.3. Exames de avaliação da função pancreática

Atividade sérica da amilase e da lipase

As atividades da amilase e da lipase têm sido medidas no sangue, e por vezes noutros fluidos biológicos, como o fluido peritoneal (Steiner, 2014), tendo sido consideradas como marcadores para a pancreatite (Xenoulis, 2015). Contudo, sabe-se atualmente que estas não apresentam valor diagnóstico (Caney, 2013), existindo mesmo vários estudos que mostram as suas baixas sensibilidades e especificidades (Xenoulis, 2015).

Apesar da atividade sérica da lipase e da amilase se encontrarem aumentadas na pancreatite canina experimental e natural, nenhuma delas é específica do pâncreas visto que são também produzidas na mucosa gastrointestinal (Mansfield, 2012a) e no parênquima hepático, entre outros (Xenoulis, 2015), e os testes que medem as suas atividades séricas (Steiner, 2014), denominados ensaios catalíticos (Steiner, 2006), não conseguem diferenciar enzimas de

diferentes origens (Steiner, 2014). Por outro lado, ao existirem tantas fontes de lipase e amilase leva a que se estabeleça um intervalo de referência bastante amplo, o que também contribui para a sua baixa sensibilidade (Xenoulis, 2015). Também o fato destas enzimas serem excretadas por via renal (Mansfield, 2012a) leva a que a presença de doença renal aumente os valores da atividade sérica da lipase e da amilase. Outras doenças não pancreáticas associadas com o aumento destes valores incluem doença hepática, intestinal e neoplásica (Xenoulis, 2015). Situações de *stress* e a administração de prednisona ou de dexametasona vão aumentar apenas a atividade da lipase (Steiner, 2006). Assim, um aumento da atividade sérica destas enzimas não confirma a presença de pancreatite (Xenoulis, 2015).

Apesar da inflamação do pâncreas poder levar a um aumento na produção de proteínas, esta síntese pode ser rapidamente diminuída (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), pelo que a atividade de ambas as enzimas é frequentemente normal em cães com pancreatite (Mansfield, 2012a). Também em casos graves, níveis normais destas enzimas podem resultar numa depleção enzimática ou perda de tecido, pelo que uma atividade baixa ou normal de amilase e lipase não exclui a presença de PA (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

A especificidade da atividade sérica da lipase e da amilase ronda os 50%. A sensibilidade da atividade destas enzimas para a pancreatite canina espontânea varia, mas é normalmente baixa (32-73% para a da lipase e 41-69% para a da amilase).

Recentemente, foi validado um novo teste de atividade da lipase [*1,2-o-dilauryl-rac-glycero-3-glutaric acid-(6'-methylresorufin) ester* – DGGR]. Este foi avaliado para o diagnóstico de pancreatite em cães, tendo-se mostrado promissor. No entanto, são necessários mais estudos que avaliem a sua especificidade e sensibilidade (Xenoulis, 2015).

Imunorreatividade do tripsinóide sérico semelhante à tripsina canina (cTLI)

O teste de cTLI é um imunoensaio que foi desenvolvido para avaliar a função pancreática e que mede principalmente o tripsinogénio no sangue, mas também deteta a tripsina e algumas moléculas de tripsina ligadas a inibidores das proteases. Este é um teste específico de espécie (Steiner, 2006) e um indicador preciso e específico da função pancreática, pois pensa-se que seja exclusivamente de origem pancreática (Mansfield, 2012a).

Apesar de ter sido estabelecido para o diagnóstico de IPE (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), a sua utilidade para o diagnóstico de pancreatite tem vindo a ser estudada (Xenoulis & Steiner, 2008), mostrando contudo uma utilidade limitada (Xenoulis, 2015).

Os valores de cTLI têm-se mostrado aumentados na pancreatite, mas estes aumentos são de curta duração, podendo voltar ao normal num período de 3 dias após a indução de pancreatite (Xenoulis, 2015). A sua curta duração pode dever-se a uma rápida diminuição da síntese de tripsinogénio (especialmente em casos graves, com necrose hemorrágica do tecido pancreático) ou por clivagem deste por endopeptidases (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). Também casos concomitantes de IPE e PC podem levar a valores de cTLI dentro do

normal ou inferiores ao normal, visto que a PC faz aumentar os valores de cTLI, mas a IPE, devido à perda de tecido pancreático, vai ser responsável pela diminuição destes (Watson, 2012). A curta duração da elevação de cTLI faz com que este apresente uma baixa sensibilidade (33-47%), pelo que a presença de valores normais não exclui a presença de pancreatite (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010; Armstrong & Williams, 2012; Xenoulis, 2015).

Uma vez que a tripsina e o tripsinogénio medidos são exclusivamente de origem pancreática, os aumentos de cTLI apresentam um elevado nível de especificidade (65%) (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). Contudo, como o tripsinogénio é removido por filtração glomerular, a sua concentração pode estar aumentada em doentes renais, o que vai afetar a especificidade do teste e complicar a sua interpretação em animais com azotemia. Ainda assim, um valor de cTLI elevado em cães não azotémicos, é indicativo de pancreatite (Xenoulis, 2015).

Os valores de cTLI atualmente considerados consistentes com pancreatite são valores superiores a 50,0µg/L (Gastrointestinal Laboratory, 2015).

Imunorreatividade da lipase pancreática canina (cPLI)

A cPLI é um imuno-ensaio desenvolvido para medir a atividade da lipase pancreática específica da espécie canina (Jensen & Chan, 2014). O teste atualmente disponível a nível comercial (Spec® cPL) é um *enzyme-linked immunosorbent assay* (ELISA) que usa um péptido recombinante como antígeno e um anticorpo monoclonal (Mansfield, 2012a).

Como a lipase produzida no pâncreas é antigénica e estruturalmente distinta das outras lipases em circulação, mas partilha a mesma especificidade de substrato (Ruau, 2003), os testes tradicionais catalíticos para a atividade da lipase vão medir de forma indiscriminada a atividade das lipases de qualquer origem, enquanto a cPLI vai medir especificamente a lipase pancreática (Xenoulis & Steiner, 2008), o que contribui para a grande especificidade deste teste (Steiner, 2006). Outra vantagem deste teste é que, ao contrário da cTLI, não surge aumentada em doentes azotémicos (como é uma molécula grande, não é removida por filtração renal), e os aumentos em caso de pancreatite mantêm-se durante vários dias, mesmo em casos de doença transitória ligeira ou moderada (Armstrong & Williams, 2012). Os valores de cPLI também não parecem ser afetados pela administração de corticosteroides. Todos estes fatores parecem contribuir para a elevada especificidade e sensibilidade do teste (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). Há, no entanto, que ter em consideração que podem ser observados aumentos dos valores de cPLI em casos de doença pancreática não-inflamatória (Armstrong & Williams, 2012).

Os testes Spec® cPL são testes quantitativos que apresentam um intervalo de referência de 0-200µg/L. Este ensaio inclui uma “zona cinzenta” na interpretação dos resultados (201-399µg/L), ou seja, valores dentro dessa zona não são diagnósticos e requerem mais testes

ou a repetição dos ensaios. Já concentrações iguais ou superiores a 400µg/L são altamente sugestivas de pancreatite (Xenoulis, 2015).

Estudos clínicos e histopatológicos da sensibilidade de cPLI para a pancreatite canina têm sido publicados e, no geral, todos eles concordam que a cPLI sérica é o marcador mais sensível e específico para a pancreatite em cães (Xenoulis, 2015). A sensibilidade e especificidade reportadas são superiores a 80%, mas ambas são afetadas pela gravidade da doença, com a precisão do teste a aumentar em casos de pancreatite moderada a grave (Jensen & Chan, 2014). Estudos da especificidade de Spec[®] cPL reportam uma especificidade geral que varia entre 81-100% (Xenoulis, 2015).

Com base em evidências de estudos recentes, e pelo fato de lesões histopatológicas associadas com pancreatite crônica, como fibrose pancreática e atrofia não se encontrarem associadas com o extravasamento de enzimas pancreáticas, acredita-se que a sensibilidade de Spec[®] cPL seja mais baixa para a PC do que para a PA. Num estudo realizado por Watson, et. al (2010)⁴ e citado por (Xenoulis, 2015), com 14 cães com PC, a sensibilidade de cPLI variou entre 26 e 58% (dependendo do valor do ponto de corte [*cut-off*]), o que apoia esta hipótese.

Atualmente está também disponível um teste rápido semi-quantitativo de leitura visual, o Snap[®] cPL (Xenoulis, 2015), que apresenta uma boa correlação (90-100%) e reprodutibilidade com os testes quantitativos (Mansfield, 2012a; Xenoulis, 2015). Um estudo multi-institucional recente, realizado por McCord, Morley, Armstrong et al. (2012)⁵ e citado por (Xenoulis, 2015), reportou uma sensibilidade entre 91-94% e uma especificidade de 71-78% para a pancreatite. Os testes Snap[®] cPL incorporam um ponto de referência, que corresponde ao limite superior do intervalo de referência, e um ponto de amostra que é visualmente comparado com o ponto de referência. Assim, os resultados deste ensaio ou são considerados normais (menos intenso que o ponto de referência) ou anormais (igual ou mais intenso que o ponto de referência). No caso de o resultado ser anormal, a concentração de cPLI pode estar na “zona cinzenta” ou ser consistente com o diagnóstico de pancreatite. Devido a este fato, é necessária a realização do teste Spec[®] cPL. Esta limitação faz com que o principal uso desta ferramenta seja a exclusão de pancreatite, ou seja, um resultado normal torna o diagnóstico de pancreatite muito pouco provável (Xenoulis, 2015).

Apesar da elevada sensibilidade e especificidade destes testes, o diagnóstico final de pancreatite não deve basear-se apenas nos resultados de cPLI, mas sim numa consideração cuidada do perfil clínico e clinico-patológico geral do animal e nos resultados da ecografia,

⁴ Watson, P. J., Archer, J., & Roulois, A. J. (2010). Observational study of 14 cases of chronic pancreatitis in dogs. *Veterinary record*, 167, 968-976.

⁵ McCord, K., Morley, P. S., Armstrong, J., et al. (2012). A multi-institutional study evaluating the diagnostic utility of the spec cPL and SNAP cPL in clinical acute pancreatitis in 84 dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 26, 888-896.

citologia pancreática ou histopatologia (Xenoulis, 2015), de forma a poder estabelecer se os resultados obtidos apresentam relevância clínica (Mansfield, 2012a).

2.1.3.4. Estudos imagiológicos

A imagiologia pode ter algum valor no diagnóstico de pancreatite, mas também para a exclusão de outros problemas concomitantes (Caney, 2013).

Radiologia

Na maioria dos casos de pancreatite, o RX abdominal encontra-se normal, ou então as alterações presentes não são específicas de pancreatite (Xenoulis, 2015).

Os efeitos da PA em órgãos próximos e no peritонеu são de uma peritonite localizada, responsável pela maioria das alterações detetadas no RX abdominal. Observa-se um aumento da opacidade no abdómen cranial direito; desvio do duodeno descendente ou do estômago; preenchimento do duodeno descendente com gás (Ruau, 2003), e consequente dilatação das ansas intestinais (Xenoulis, 2015); aumento do ângulo formado pelo piloro e duodeno; efeito local de massa; e acumulação de fluido, que leva a uma diminuição do contraste e detalhe (Ruau, 2003). Nalguns casos pode ainda ocorrer hepatomegalia (Xenoulis & Steiner, 2008).

O RX não é sensível nem específico para o diagnóstico de pancreatite. Apresenta uma sensibilidade inferior a 25%, nos casos de PA grave (Mansfield, 2012a; Xenoulis, 2015), e menor em casos menos graves (Ruau, 2003). Ainda assim, a realização de RX abdominal é uma abordagem inicial lógica em doentes com um início súbito de vômitos, dor abdominal (Mansfield, 2012a) e/ou anorexia (Steiner, 2006), visto que, para além de relativamente económico e de fácil disponibilidade (Xenoulis, 2015), é também bastante útil no diagnóstico e/ou exclusão de outras doenças que possam causar sinais clínicos semelhantes. Em qualquer caso, em animais com suspeita de pancreatite, o RX deve ser sempre seguido de testes mais sensíveis e específicos (Xenoulis & Steiner, 2008).

Ecografia

A ecografia abdominal é considerada o método imagiológico de escolha para o diagnóstico de pancreatite. Além disto, esta é útil no diagnóstico ou exclusão de outras doenças que causam sinais clínicos semelhantes (Xenoulis, 2015).

A pancreatite tem várias aparências ecográficas devido aos vários graus de inflamação pancreática e do tecido peripancreático, e ao estágio da doença (Penninck, 2009). As alterações observadas na PA incluem um pâncreas aumentado e hipoeecóico, o que reflete a presença de edema, hemorragia e necrose do órgão (Jensen & Chan, 2014). Pode também observar-se hiperecogenicidade do mesentério (Bazelle & Watson, 2014) e da gordura peripancreática, o que sugere necrose da gordura peripancreática (Armstrong & Williams, 2012), e efusão abdominal. Estes achados são bastante específicos de pancreatite, apesar de poderem estar presentes em outras lesões pancreáticas, nomeadamente neoplasia e nódulos hiperplásicos (Bazelle & Watson, 2014). De fato, para além da pancreatite o pâncreas

pode surgir aumentado devido a neoplasia e edema, podendo este último ocorrer devido a hipoalbuminemia ou a hipertensão portal (Caney, 2013). Para além disto, a ecografia abdominal consegue identificar alterações focais, como pseudoquistos e abscessos pancreáticos (Jensen & Chan, 2014), cujo aspeto é de massas anecogénicas/hipoecóicas (Penninck, 2009); lesões com aparência de massa (Xenoulis, 2015); dilatação do ducto biliar; alterações sugestivas de peritonite (Jensen & Chan, 2014); linfadenopatia local; e outras alterações como espessamento da parede intestinal em doentes com doença intestinal inflamatória (IBD) (Caney, 2013), hepatomegalia ou calcificação do pâncreas, por exemplo (Xenoulis & Steiner, 2008). O pâncreas pode ainda surgir hiperecótico, o que indica fibrose (Armstrong & Williams, 2012), e animais com PC podem apresentar um pâncreas de tamanho reduzido, de ecogenecidade variável, de ecotextura nodular, com sombra acústica devido a mineralização, bem como fibrose e aumento irregular dos ductos pancreáticos (Caney, 2013). Contudo, estes sinais não têm especificidade suficiente para diferenciar entre PA e PC, visto que existe uma sobreposição considerável nos achados ecográficos das duas formas da doença (Bazelle & Watson, 2014), mas pensa-se que a ecografia tenha uma melhor capacidade de deteção de PA do que de PC (Mansfield, 2012a). Existem ainda casos em que não existem alterações do pâncreas detetáveis à ecografia (Caney, 2013), pelo que a presença de um pâncreas normal ao exame ecográfico não é suficiente para excluir pancreatite (Xenoulis, 2015).

A sensibilidade da ecografia para o diagnóstico de PA, quando usada sozinha é geralmente baixa, entre os 11 e os 68% (Jensen & Chan, 2014). Já para o diagnóstico de PC, a sensibilidade é de apenas 56% (Xenoulis, 2015). Normalmente, a sensibilidade é superior em casos moderados a graves e mais baixa nas formas mais ligeiras da doença (Bazelle & Watson, 2014). Este grande intervalo na sensibilidade provavelmente reflete diferenças no nível de suspeição ou nas capacidades do operador, equipamento usado e gravidade das lesões, e enfatiza a falta de critérios de diagnóstico (Xenoulis, 2015). A sensibilidade é ainda influenciada por dificuldades na deteção do pâncreas em alguns doentes (Bazelle & Watson, 2014).

Se forem aplicados critérios estritos, a especificidade da ecografia abdominal no diagnóstico de pancreatite é considerada relativamente elevada, apesar de determinadas doenças do pâncreas apresentarem achados ecográficos semelhantes, pelo que não podem ser diferenciados de pancreatite em muitos casos (Xenoulis & Steiner, 2008).

Apesar das limitações mencionadas, a ecografia abdominal é recomendada em qualquer caso suspeito de doença (Bazelle & Watson, 2014), visto que além de ajudar no diagnóstico de pancreatite, vai permitir a avaliação de sequelas e potenciais doenças concomitantes (Armstrong & Williams, 2012), e vai também permitir a realização de punções aspirativas com agulha fina (PAAF) ecoguiadas, das lesões encontradas, para realização de exame citológico (Bazelle & Watson, 2014). Outras vantagens da ecografia incluem o fato desta ser

relativamente económica e pouco invasiva, pelo que se tem tornado uma abordagem diagnóstica de rotina em animais com doença abdominal aguda e vômitos (Ruau, 2003).

Tomografia computadorizada

No homem, a sensibilidade da tomografia computadorizada (TC) é elevada, mas até hoje não se tem mostrado superior à ecografia abdominal no diagnóstico de PA em cães (Jensen & Chan, 2014). Para além disto, a TC apresenta algumas limitações, visto que nem sempre se consegue visualizar o pâncreas; a medição do tamanho do pâncreas vai ser afetada pelo posicionamento do doente (Forman, et al., 2004); e o seu elevado custo e disponibilidade limitada (Watson, 2012).

2.1.3.5. Histopatologia

Atualmente, a realização de biópsia e exame histopatológico do pâncreas é considerado o método de eleição (*gold standard*) para o diagnóstico de pancreatite, assim como o método definitivo de diferenciação entre PA e PC (Xenoulis, 2015). Assim, na ausência deste teste o diagnóstico é apenas presuntivo (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

As amostras podem ser colhidas de forma segura por laparotomia ou por laparoscopia, desde que os doentes se encontrem estáveis o suficiente para se realizar a anestesia e a cirurgia (Caney, 2013). Visto que a inflamação concomitante dos intestinos e/ou fígado pode ocorrer em cães (apesar de ser bastante mais frequente em gatos), devem também ser colhidas biópsias intestinais e hepáticas (Xenoulis, 2015). A recolha de amostras por acesso cirúrgico permite também a avaliação direta do pâncreas e tecidos envolventes. A laparoscopia tem a vantagem de ser uma via minimamente invasiva (Webb & Trott, 2008).

Por vezes, a presença de pancreatite pode ser facilmente determinada pela aparência macroscópica do pâncreas (Steiner, 2006). Lesões macroscópicas podem incluir necrose da gordura peripancreática, hemorragia, congestão e edema pancreático (Xenoulis, 2015) e sinais de peritonite focal, principalmente nos casos de PA. A PC está normalmente associada a menos alterações, apesar de se poderem observar áreas extensas de tecido fibrótico e adesões ao intestino delgado (Bazelle & Watson, 2014), podendo o pâncreas tomar uma aparência nodular (Watson, 2012). Estes achados não são, no entanto, nem sensíveis nem específicos de pancreatite, além de não serem frequentemente detetáveis (Xenoulis, 2015). Assim, mesmo na presença de um pâncreas com aparência macroscópica normal, é recomendável a recolha de amostras para exame histológico (Watson, 2012) e, na presença de lesões macroscópicas, estas devem ser os locais escolhidos para biópsia (Xenoulis, 2015). Apesar de muitas vezes se fazer uma classificação da pancreatite em aguda ou crónica com base nas características clínicas, ela deve ser histológica e funcional (Watson, 2015b). Assim, a distinção entre PA e PC é feita com base na ausência ou presença de lesões histopatológicas permanentes, nomeadamente fibrose e atrofia acinar (Xenoulis, 2015).

A PA está associada com uma quantidade variável de inflamação neutrofílica (Watson, 2015b), edema intersticial e necrose focal ou difusa (Son, Thompson, Serrano, & Seshadri,

2010) das células acinares e da gordura peripancreática (Bazelle & Watson, 2014). Se o doente recuperar, estas alterações são reversíveis, tanto a nível histológico como funcional (Watson, 2015b). Já a PC é caracterizada por inflamação não supurativa (Son, Thompson, Serrano, & Seshadri, 2010), fibrose, atrofia acinar (Bazelle & Watson, 2014) e edema intersticial (Mansfield & Jones, 2001b). O infiltrado inflamatório pode ser mononuclear (inflamação linfocítica) ou um misto de células mononucleares e granulócitos (Watson, 2015b).

Deve notar-se ainda que a distinção histopatológica entre PA e PC nem sempre é clara, e muitos animais têm evidências histopatológicas de ambas as formas concomitantemente (Xenoulis, 2015). Esta sobreposição tem gerado confusão na classificação de pancreatite na literatura veterinária (Bazelle & Watson, 2014). Assim, no passado, vários autores assumiram que cães com sinais clínicos agudos apresentavam PA, e consideravam que a presença de necrose e/ou infiltrado neutrofílico na histologia eram sinal de doença aguda, independentemente da potencial presença de fibrose e alterações estruturais permanentes concomitantes. Apesar da diferenciação entre PA e episódio de agudização de PC não ser importante para o manejo inicial, esta é importante para o reconhecimento de potenciais sequelas a longo prazo, como o desenvolvimento de IPE e/ou de DM (Watson, 2015b).

Apesar de ainda ser considerado o *método de eleição* para o diagnóstico de pancreatite, existem cada vez mais evidências de que a histopatologia pancreática se encontra associada a várias limitações importantes (Xenoulis, 2015). Primeiro, perceber o significado dos achados histopatológicos é frequentemente um desafio, visto que as alterações histológicas podem não estar associadas com os sinais clínicos, e que doenças concomitantes do intestino delgado ou do fígado podem ser responsáveis por alguns desses sinais, e não a doença pancreática em si (Armstrong & Williams, 2012). Por outro lado, a exclusão de pancreatite baseada na histopatologia pode ser difícil, visto que as lesões inflamatórias do pâncreas são normalmente focais, pelo que podem não ser detetadas. Assim, a histopatologia deve ser avaliada com muito cuidado (Xenoulis & Steiner, 2008). Idealmente devem ser avaliadas múltiplas secções do pâncreas, para aumentar a probabilidade de encontrar lesões microscópicas, o que nem sempre é exequível na prática clínica (Xenoulis, 2015). Por outro lado, a biopsia pancreática requer procedimentos invasivos que são dispendiosos e potencialmente arriscados em doentes que não se encontrem hemodinamicamente estáveis (Xenoulis & Steiner, 2008). O pâncreas apresenta uma elevada sensibilidade à hipoxemia, que pode ser induzida por hipotensão durante a anestesia ou por comprometimento do fluxo sanguíneo pancreático após manipulação de outros órgãos durante a cirurgia (Bazelle & Watson, 2014), que podem exacerbar a pancreatite, ou causar pancreatite pós-operatória (Noort, 2010). Acresce ainda que muitas vezes, o resultado da histopatologia não vai alterar as decisões terapêuticas, pelo que raramente são realizadas em vida (Watson, 2012), a menos que se vá realizar uma laparotomia ou laparoscopia por outras razões (Armstrong &

Williams, 2012). Finalmente, não existem ainda critérios histopatológicos estipulados para o diagnóstico e classificação de pancreatite em medicina veterinária (Watson, 2015b).

2.1.3.6. Outros exames complementares

Outros marcadores têm sido estudados, mas nenhum pode atualmente ser recomendado para o diagnóstico de rotina, devido a ainda não terem sido suficientemente avaliados, ou a apresentarem baixa sensibilidade e/ou especificidade. Além disto, a disponibilidade da maioria destes testes é atualmente limitada. Estes marcadores incluem as concentrações séricas de elastase-1 pancreática (PE-1), os complexos tripsina/inibidor 1 α -proteínase e α 2-macroglobulinas, as concentrações séricas e na urina do TAP, e as concentrações séricas de marcadores inflamatórios. Destes, as concentrações séricas de PE-1, do TAP (Xenoulis, 2015) e de alguns marcadores da inflamação parecem ser promissores (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010; Tvarijonaviciute, et al., 2015).

PE-1

A PE-1 é sintetizada nas células acinares e, na presença de inflamação pancreática ativa, é libertada para a corrente sanguínea ao mesmo tempo ou imediatamente após a libertação de tripsina, contribuindo para manter o estado de inflamação (Mansfield, Watson, & Jones, 2011) ao aumentar a atividade oxidativa dos neutrófilos (Mansfield, 2012a). Esta enzima é também menos afetada por uma excreção renal diminuída do que a maioria das restantes enzimas pancreáticas. A diferença entre as concentrações séricas de PE-1 em cães saudáveis e com pancreatite são significativas (Mansfield, Watson, & Jones, 2011).

No estudo realizado por Mansfield, Watson & Jones (2011), foi observada uma especificidade de 91,7% e uma sensibilidade geral de 61,4%, sendo que a sensibilidade aumentou para 78,3% quando apenas se consideraram cães com PA grave. Já o grupo de cães com PC apresentou valores de PE-1 geralmente mais baixos. Assim, a PE-1 sérica pode ser útil para o diagnóstico de PA grave, mas menos útil para o diagnóstico de formas mais ligeiras da doença.

Concentrações plasmáticas e na urina do TAP

O TAP é libertado durante a ativação do tripsinogénio em tripsina (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). Enquanto em condições normais a ativação do tripsinogénio ocorre exclusivamente no intestino delgado, na pancreatite o tripsinogénio é ativado prematuramente nas células acinares e o TAP é libertado para o espaço vascular (Steiner, 2006), pelo que um aumento significativo deste pode ser detetado no sangue e urina durante as primeiras horas após o desenvolvimento da pancreatite, principalmente nos casos mais graves (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). Em casos ligeiros existe um menor envolvimento ativo da tripsina (Ruaux, 2003), pelo que nestes a utilidade do TAP pode ser mais limitada (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

A avaliação da sensibilidade e especificidade das concentrações plasmática e urinária de TAP no diagnóstico de pancreatite induzida revelou valores superiores a 80% (Xenoulis & Steiner,

2008). Contudo, em casos de doença espontânea, os valores obtidos não são tão otimistas (Steiner, 2006). Tal deve-se à natureza transitória desta molécula em circulação e na urina, o que sugere que este teste só terá utilidade se as amostras forem colhidas muito cedo no decorrer da doença (Ruau, 2003). Visto que muitas vezes, o início da doença não é conhecida, é possível que as concentrações de TAP estejam já a diminuir na altura da sua medição. Também devido à sua limitada disponibilidade e elevado custo, este teste apresenta pouca utilidade (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). Ainda assim, a concentração de TAP sérica é mais sensível na avaliação da gravidade da doença do que cTLI.

O TAP urinário é considerado ainda menos preciso do que o TAP sérico no diagnóstico de pancreatite grave. Outra possibilidade é o cálculo do rácio TAP/creatinina urinário (UTCR), que é considerado um bom indicador de prognóstico em cães com valores diminuídos (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

Marcadores da inflamação

Quando os tecidos estão lesados, por trauma direto ou por mecanismos inflamatórios, ocorre uma marcada alteração da síntese de proteínas celulares. A produção de proteínas constitutivas é reduzida, enquanto novas proteínas, que não estão tipicamente presentes nas células, são produzidas. Isto é denominado “resposta de fase aguda”, sendo as proteínas produzidas protetoras contra danos adicionais (Ruau, 2003). Visto que a PA é um processo inflamatório, são libertadas proteínas de fase aguda pelo fígado, tal como a proteína C reativa (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). Segundo um estudo realizado por Nakamura, et al. (2008)⁶ e citado por den Bossche, Paepe, & Daminet (2010), que investigou os níveis de proteína C reativa em 928 cães com várias doenças, a PA foi uma das doenças com níveis de proteína C reativa mais elevados. Contudo, uma vez que esta pode ser libertada secundariamente a qualquer tipo de inflamação, infeção, lesão tecidular ou trauma, a sua especificidade muito baixa para ser usada no diagnóstico na PA (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

Um estudo recente de Tvarijonaviciute, et al. (2015) também demonstrou o potencial da paraoxanase 1 (PON1) como marcador de pancreatite e a sua utilidade na avaliação da gravidade da doença. A PON1 é uma enzima sintetizada no fígado e secretada no plasma, e uma das suas funções mais importantes parece ser o metabolismo de lípidos oxidados e tóxicos. Já tinha sido descrita anteriormente uma diminuição da atividade desta enzima na PC no homem e na PA induzida em ratos, mas este foi o primeiro estudo realizado em cães com PA. Verificou-se uma diminuição de 30% na atividade de PON1 em cães com PA, que se encontrava negativamente correlacionada com os valores de proteínas de fase aguda e com

⁶ Nakamura, M., Takahasi, M., Ohno, K., Koshino, A., Nakashima, K., Setoguchi, A., Fujino, Y., Tsujimoto, H. (2008). C-reactive protein concentration in dogs with various diseases. *Journal of veterinary medical science*, 70, 127-131.

a gravidade da doença. Assim, a atividade da PON1 tem potencial para ser usada na avaliação da gravidade da PA (Tvarijonaviciute, et al., 2015).

Também está a ser investigada a utilidade de várias citocinas (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). O aumento de IL-6 e a diminuição da concentração da citocina anti-inflamatória IL-10 têm sido observados em casos de pancreatite grave. Também a presença de necrose pancreática se correlaciona fortemente com o aumento na concentração de IL-8 (Mansfield & Jones, 2001b).

2.1.4. Tratamento

Atualmente, o tratamento de pancreatite passa essencialmente por uma terapêutica sintomática e de suporte (Simpson, 2015), que assenta principalmente em: nutrição, tratamento anti-emético, fluidoterapia e correção de alterações eletrolíticas, e analgesia (Bazelle & Watson, 2014). A terapêutica da PC pode ainda incluir o uso de estimulantes do apetite, antioxidantes e de corticosteroides em doses anti-inflamatórias (Armstrong & Williams, 2012), devendo-se prestar especial atenção à perda de função pancreática (endócrina, exócrina ou de ambas) (Watson, 2012) e à possível existência de co-morbilidades (Caney, 2013). Em animais que não respondam adequadamente ao tratamento de suporte deve-se suspeitar da presença de complicações, da possibilidade de um diagnóstico incorreto e/ou de doenças concomitantes, (Simpson, 2015).

A maioria das recomendações para o tratamento são baseadas em extrapolações de estudos na medicina humana ou de doença experimentalmente induzida (Bazelle & Watson, 2014; Mansfield & Beths, 2015), pelo que existe falta de evidência científica e são necessários mais estudos prospetivos que avaliem o efeito de diferentes opções de tratamento na doença espontânea (Bazelle & Watson, 2014).

2.1.4.1. Fluidoterapia e correção de eletrólitos

Em animais com PA o vômito, a inapetência e a diarreia resultam em desidratação, por vezes grave e que requer fluidoterapia intravenosa (IV) agressiva (Mansfield & Beths, 2015) para repor as perdas de fluido no terceiro espaço e manter um volume de intravascular adequado (Armstrong & Williams, 2012), e assim contrariar ou mesmo evitar os efeitos sistémicos da desidratação ou hipovolemia (Mansfield & Beths, 2015) e os efeitos lesivos de uma perfusão pancreática diminuída (Bazelle & Watson, 2014). Assim, é geralmente necessária uma fluidoterapia com cristaloides para substituir as perdas e manter uma hidratação normal, devendo esta ser implementada o mais precocemente possível (Caney, 2013). Existe um benefício teórico em usar fluidos alcalinizantes, como solução de lactato de Ringer (LR), para aumentar o pH e assim prevenir a continuação da ativação da tripsina no interior das células acinares. Contudo, existe ainda um baixo nível de evidência para a superioridade do LR na terapêutica da pancreatite canina (Mansfield & Beths, 2015), pelo que atualmente pode-se optar pelo uso deste fluido ou de uma solução NaCl a 0,9% (Mansfield, 2012a).

Em animais que não apresentem sinais de choque, o grau de desidratação deve ser estimado e calculadas as necessidades de reidratação, de acordo com a seguinte fórmula: volume de reposição + volume de manutenção + perdas anormais. O volume de reposição é obtido através da multiplicação do peso corporal do animal (Kg) pela % de desidratação estimado (Devey, 2010). O volume de manutenção é de 60ml/Kg/dia, para cães pequenos, e de 40ml/Kg para cães grandes. As perdas anormais consistem nas perdas devido a vômito, diarreia, entre outros (Middleton, 2012). A reidratação deve ser feita o mais rapidamente possível, idealmente em 4-12 horas ou, no caso de doentes que apresentem risco de sobrecarga de volume, esta deve ser feita num período de 12-24 horas (Devey, 2010).

Animais com evidências de choque hipovolémico podem necessitar de uma ressuscitação com fluidos, de forma a repor a correta perfusão dos tecidos. Deve ser usada a menor quantidade de fluidos possível (Tabela 6), sendo estes administrados até que os sinais de perfusão se encontrem normalizados (Devey, 2010). Devido ao rápido ritmo de redistribuição dos cristaloides, é necessária uma administração rápida em bolus, para determinar se o doente responde (Devey, 2010), sendo esta administração feita no espaço de uma hora, ou inferior em casos mais graves. Após esta administração, os parâmetros de perfusão devem ser novamente avaliados, e se se mantiverem alterados, deve repetir-se a administração do cristalóide (Boag & Hughes, 2007).

Tabela 6. Quantidade de fluido a administrar, na forma de bolus (em mL/Kg), de acordo com o grau de hipoperfusão

Hipoperfusão	Bolus (mL/Kg)
Ligeira	10-20
Moderada	30-50
Grave	60-90

A administração isolada de cristaloides para a ressuscitação pode não ser adequada ou bem tolerada em casos mais graves (Mansfield, 2012a). Nestes casos pode ser benéfica a adição de coloides, como dextrano ou hetastarch (Mansfield & Beths, 2015) (em bolus sequenciais de 5-20ml/Kg) (Devey, 2010). Esta deve ser considerada sempre que haja suspeita de uma pressão oncótica baixa ou se o animal apresentar sinais clínicos de edema (Boag & Hughes, 2007). Além disto, os seus efeitos anti-trombóticos podem ajudar a microcirculação pancreática (Armstrong & Williams, 2012).

Quando os sinais de perfusão se encontrarem normalizados pode ser iniciada uma fluidoterapia de reidratação (Boag & Hughes, 2007).

Visto que a hipocalémia é relativamente frequente e se encontra associada a um pior prognóstico, esta deve ser detetada e corrigida (Xenoulis, 2015). A suplementação com potássio pode ser feita com cloreto de potássio, a uma velocidade máxima de 0,5mEq/Kg/h e monitorização cardíaca enquanto a terapêutica está a ser instituída (Devey, 2010). A suplementação deve basear-se em medições seriadas dos níveis séricos de potássio (Tabela 7) (Feldman & Church, 2010).

Tabela 7. Normas de orientação para a suplementação de potássio (adaptado de Feldman & Church, 2010).

[K ⁺] séricas (mEq/L)	Suplementação de K ⁺ (mEq)/L fluidos
>5,0	Esperar
4,0-5,5	10
3,5-4,0	20
3,0-3,5	30
2,5-3,0	40
2,0-2,5	60
<2,0	80

Em alguns doentes com doença aguda pode estar indicada a transfusão de plasma fresco congelado (FFP), ou de sangue total fresco (Caney, 2013), visto que alguns dos alegados benefícios deste incluem a reposição de α 2-macroglobulinas, fatores de coagulação e de fatores anti-inflamatórios (Mansfield & Beths, 2015). Contudo, além dos benefícios experimentais de FFP em ratos, não existem provas dos seus benefícios em cães, e este continua a ser um tratamento dispendioso na medicina veterinária, pelo que a sua administração se deve reservar a animais com alterações de coagulação (Devey, 2010).

2.1.4.2. Analgesia

A dor abdominal é um sinal comum da pancreatite canina, sendo o resultado de efeitos locais, onde o pâncreas inflamado e aumentado provoca dor, e de subsequente amplificação da dor visceral. Contudo, frequentemente esta não é detetada. Assim, mesmo em animais que não apresentem sinais típicos de dor, deve-se assumir que existe algum grau em doentes com PA (Mansfield & Beths, 2015) e PC e que estes necessitam de analgesia (Watson, 2012).

De forma a otimizar o manejo da dor foram criados sistemas de classificação com base em características comportamentais e fisiológicas, permitindo uma identificação e caracterização mais precisas. Uma versão curta da escala de dor de *Glasgow* (GCPS) (Anexo 2) foi validada e tem sido implementada em cães na prática clínica. Esta permite a classificação em ligeira, moderada ou grave. Mesmo usando esta escala, há que ter em conta que existem fatores que podem influenciar uma correta avaliação. Ao determinar o nível de dor pode iniciar-se uma terapêutica analgésica adequada. Atualmente, as recomendações para a analgesia são extrapoladas de estudos pós-cirúrgicos. Devido à potencial gravidade da dor associada com a PA, é aconselhada uma abordagem multimodal, a qual envolve o uso de substâncias analgésicas que influenciam o processo da dor através de diferentes mecanismos, permitindo assim um melhor controlo da dor, a administração de doses mais baixas e menos efeitos secundários (Mansfield & Beths, 2015).

Os opióides (Tabela 8) são os fármacos de primeira escolha (Mansfield, 2012a). Os compostos opióides μ -agonistas puros são considerados os analgésicos mais eficazes e normalmente são usados para o manejo de dor moderada a grave. Já os μ -agonistas parciais e os μ -antagonistas κ -agonistas são menos eficazes, sendo usados para níveis mais ligeiros de dor (Mansfield & Beths, 2015).

Tabela 8. Doses sugeridas para compostos opióides em cães com PA

Fármaco	Dose (Mansfield & Beths, 2015)
<i>μ-agonistas puros</i>	
Morfina	0,1-0,5mg/Kg IM, SC, q4-6h 0,1 mg/Kg/h CRI 0,1 mg/Kg epidural, q12-24h
Hidromorfona	0,05-0,15mg/Kg IV, IM, SC, q2-6h
Metadona	0,1-1mg/Kg IV, IM, SC, q2-4h
Fentanil	2μg/Kg IV bólus, q0-3h 0,2-0,8 μg/Kg/min, CRI 0,003-0,005 mg/Kg/h patch
Remifentanil	0,2-0,8 μg/Kg/min CRI
<i>μ-agonista parcial</i>	
Buprenorfina	10-40 μg/Kg IV, IM, q6-8h
<i>μ-antagonistas κ-agonistas</i>	
Butorfanol	0,2-0,5mg/kg IV, IM, SC (Middleton, 2012)
Tramadol	2-5mg/Kg PO, q8h 2mg/Kg IV (Middleton, 2012)

Além de disforia, depressão respiratória e náuseas, a morfina tem sido associada com o aumento da atividade do esfíncter de Oddi (Bazelle & Watson, 2014), devendo ser evitada em doentes com alterações a nível da vesícula e/ou do trato biliar (Mansfield & Beths, 2015).

O fentanil, apesar de 100 vezes mais potente que a morfina, quando administrado sobre a forma de pensos apresenta uma eficácia inconsistente e os seus efeitos só começam a surgir cerca de 12-24 horas após a administração (Mansfield & Beths, 2015), pelo que devem ser administrados outros analgésicos nas primeiras 12-24 horas após a colocação do penso (Armstrong & Williams, 2012). Além disto, o profundo efeito negativo que tem na motilidade gastrointestinal limita o seu uso no manejo da PA (Mansfield & Beths, 2015).

Se a analgesia com opióides for insuficiente, pode recorrer-se a formas multimodais de analgesia (Mansfield, 2012a). Para tal, podem considerar-se as infusões contínuas (CRI) de quetamina e/ou lidocaína (Bazelle & Watson, 2014) (Tabela 9).

Tabela 9. Doses sugeridas para quetamina e anestésicos locais em cães com PA

Fármaco	Dose (Mansfield & Beths, 2015)
Quetamina	5-20 μg/Kg/min CRI
<i>Anestésicos locais</i>	
Lidocaína	25-50 μg/Kg/min CRI 1-2mg/Kg epidural q2-4h
Bupivacaína	1-2mg/Kg epidural q4-6h

A quetamina é um potente antagonista N-metil-D-aspartato (NMDA) (Mansfield & Beths, 2015), e o seu uso em CRI é bastante atrativo devido à inexistência de efeitos adversos na motilidade gastrointestinal (GI) (Mansfield, 2012a). Além disto, as doses para infusão são tão baixas, que é pouco provável que os animais desenvolvam efeitos comportamentais ou cardiovasculares. A lidocaína é um anestésico local, que quando administrada como infusão exerce efeitos analgésicos de origem periférica e central. Além do efeito analgésico, também

melhora a função intestinal, permite a redução das doses de opióides e tem propriedades anti-inflamatórias. No entanto, há que ter cuidado com possíveis paralisias musculares (Mansfield & Beths, 2015).

Em casos de dor refratária (Ramsey, 2011), ou em casos em que o uso de opióides se encontre associado a uma motilidade gastrointestinal diminuída, pode recorrer-se ao uso de gabapentina como manejo adicional da dor. A analgesia obtida com a gabapentina resulta da inibição da libertação de neurotransmissores excitatórios, como a substância P, por exemplo. Assim, devido à possibilidade da substância P contribuir para o desenvolvimento da dor na PA, o uso deste fármaco, quando o animal tiver alta é lógico, sendo preferível ao tramadol (Mansfield & Beths, 2015). As doses recomendadas são de 10-60mg/Kg *per os* (PO), dividida em 2 a 3 administrações, com aumento progressivo da dose (Ramsey, 2011).

Devido à presença de hipovolemia e desidratação na maioria dos animais com PA, não é recomendado o uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) e de agonistas dos $\alpha 2$ -adrenoreceptores (Xenoulis & Steiner, 2008; Mansfield & Beths, 2015).

O manejo da dor em casos de PC também é importante. Muitos proprietários subestimam a dor dos seus animais, até observarem alterações de comportamento após alteração da alimentação e/ou adição de analgésicos. Em cães o acetaminofeno é normalmente fármaco de primeira escolha, desde que não existam problemas hepáticos. A dose recomendada é de 10mg/Kg uma ou duas vezes por dia. Se não for suficiente, pode usar-se butorfanol ou tramadol oral, na dose já mencionada para a PA. O uso de gabapentina também pode ser benéfico, uma vez que existem evidências de que parte da dor associada à PC é de origem neurogénica (Watson, 2012). O uso de AINEs é desaconselhado, devido ao seu potencial para efeitos adversos a nível GI e/ou renal (Xenoulis & Steiner, 2008; Watson, 2012).

Em geral, a planificação e modificação da terapêutica analgésica deve ser realizada de forma individual. Se a dor parecer estar a aumentar, apesar da instituição de um plano de analgesia, é importante que se exclua a existência de possíveis complicações (Mansfield, 2012a).

2.1.4.3. Nutrição

A abordagem tradicional da PA centrava-se na teoria de que o adiamento da ingestão de alimentos iria reduzir a autodigestão pancreática ao diminuir a estimulação pancreática e a libertação de enzimas (Jensen & Chan, 2014), pelo que se recomendava o jejum dos doentes com pancreatite durante 24-48 horas (ou mais) (Armstrong & Williams, 2012; Bazelle & Watson, 2014). Em casos de jejum mais prolongados, ou em casos graves era instituída nutrição parentérica (NP) total. Contudo, esta abordagem tem vindo a ser abandonada, uma vez que foi verificado que a secreção pancreática exócrina diminui durante a pancreatite. Além disto, ficou demonstrado no homem e em modelos experimentais, que o jejum leva a uma atrofia da mucosa intestinal, a um aumento da velocidade de apoptose dos enterócitos, a alterações na composição de mucina, à diminuição do transporte de arginina e glutamina (Mansfield & Beths, 2015), ao aumento do risco de complicações infecciosas por translocação

bacteriana a partir do intestino (Armstrong & Williams, 2012), à diminuição da motilidade intestinal e ao comprometimento do fluxo sanguíneo da mucosa intestinal e da produção local de imunoglobulinas e de sais biliares (Jensen & Chan, 2014).

Atualmente sabe-se que a PA é uma doença catabólica com perdas significativas de azoto, fortemente associadas com mortalidade e que o trato GI tem uma contribuição importante para o estado de inflamação sistêmica durante a PA, particularmente se não forem fornecidos nutrientes luminais (Mansfield, 2012a). Por outro lado, cada vez existem mais provas da importância da nutrição entérica (NE) precoce para um desenvolvimento positivo em doentes com PA, sendo o seu uso considerado seguro, eficaz e bem tolerado (Jensen & Chan, 2014). A NE precoce ajuda a manter a integridade dos enterócitos e reduz o risco de translocação bacteriana, podendo ainda atenuar a resposta inflamatória sistêmica (Armstrong & Williams, 2012), ao reduzir a produção de quimiocinas e citocinas (Noort, 2010), e diminuir a ocorrência de complicações (Armstrong & Williams, 2012). Assim, sempre que possível, a NE é preferível à NP, existindo estudos que além de comprovarem os benefícios já mencionados da NE reportam ainda uma diminuição da frequência de episódios de vômito ou regurgitação, quando em comparação com a NP. Outra vantagem da NE é o seu custo menos elevado (Jensen & Chan, 2014). Ainda assim, a NP está indicada em cães que não conseguem consumir ou tolerar quantidades adequadas de nutrientes através de NE durante períodos de tempo prolongados (Queau, Larsen, Kass, Glucksman, & Fascetti, 2011).

Em cães com PA ligeira recomenda-se a manutenção do jejum até que estes tenham capacidade de se alimentar de forma voluntária, a menos que tenham atingido 5 dias de anorexia, sendo que nesses casos a NE deve ser iniciada de imediato. Em cães com PA grave, a alimentação intervencional (através de tubos de alimentação) deve ser instituída o mais rapidamente possível (Mansfield & Beths, 2015).

Os tubos de alimentação constituem um meio eficaz e facilitador do suporte nutricional e existem várias opções disponíveis (Jensen & Chan, 2014). Os tubos naso-gástricos (NG), de esofagostomia e de gastrostomia são os mais frequentemente usados (Bazelle & Watson, 2014). Os tubos NG têm a vantagem de poderem ser colocados em animais conscientes, sendo adequados para suporte nutricional a curto prazo em animais que não podem ser sedados ou anestesiados (Caney, 2013). A principal desvantagem é o seu pequeno diâmetro, que aumenta o risco de entupimento e só permite o uso de dietas líquidas (Jensen & Chan, 2014). Os tubos de esofagostomia e de gastrostomia são indicados para animais que necessitem de um suporte nutricional mais prolongado (Caney, 2013), visto que devido ao seu maior diâmetro, permitem a administração de alimentos triturados e misturados, o que possibilita uma seleção individualizada das dietas. Além disto, os tubos de esofagostomia requerem apenas uma breve anestesia geral para a sua colocação. Já os tubos de gastrostomia requerem uma abordagem mais invasiva, pelo que só são aconselhados no caso de o animal ter necessidade de ser submetido a cirurgia por outros motivos. As complicações

potenciais incluem hemorragias, migração do tubo e vômito, no caso de tubos de esofagostomia. No caso dos tubos de gastrostomia pode ocorrer e fuga de comida através do local de incisão e formação de abscessos, agravamento de náusea e vômito, remoção prematura do tubo e peritonite séptica (Jensen & Chan, 2014). O uso de um tubo de jejunostomia é, em teoria, a melhor opção, visto que causa uma menor estimulação do pâncreas (Noort, 2010), além de ser a melhor hipótese em caso de vômito intratável, visto que o alimento não passa pelo trato GI superior (Jensen & Chan, 2014). Contudo, são de difícil colocação, requerem técnicas invasivas e podem levar a complicações graves (Noort, 2010), como deslocação do tubo e peritonite. Acresce ainda que estes tubos apenas são adequados em doentes hospitalizados, visto que a alimentação deve ser administrada na forma de infusão contínua (Jensen & Chan, 2014).

Ainda não existem recomendações acerca do tipo de dieta a ser administrada em casos de PA canina (Mansfield & Beths, 2015). Contudo, têm sido recomendadas dietas com um baixo teor de gordura (menos de 15%), principalmente em casos com hiperlipidemia concomitante (Mansfield, 2012a; Jensen & Chan, 2014).

O cálculo das necessidades energéticas de repouso (RER) (Tabela 10) são o ponto de partida para iniciar o suporte nutricional de animais hospitalizados (Jensen & Chan, 2014). Para evitar a síndrome de realimentação, a alimentação deve ser reintroduzida gradualmente em animais que apresentem anorexia por mais de 3-5 dias, (Jensen & Chan, 2014). Assim, é recomendado que se administre apenas 1/3 das RER no primeiro dia e depois, se bem tolerado, ir aumentando o volume das refeições e a percentagem das RER, até se atingirem as RER totais no terceiro dia (Jensen & Chan, 2014). À medida que o apetite aumenta, devem ser oferecidas com frequência pequenas quantidades de comida, para estimular a ingestão voluntária de alimentos (Armstrong & Williams, 2012).

Tabela 10. Cálculo das necessidades energéticas de repouso de acordo com o peso vivo (Mansfield & Beths, 2015)

Peso vivo	RER (kcal/dia)
2-25kg	30 x peso (Kg) + 70
<2kg ou >25kg	70 x peso (Kg) ^{0,75}

Quando é necessária uma NP utilizam-se misturas de uma emulsão de gordura, dextrose e solução de aminoácidos. Por vezes são adicionados eletrólitos, vitaminas do complexo B e minerais. Também na NP se vai aumentando as quantidades administradas de forma gradual, com base na resposta do animal. A NP diminui o risco de morte quando a NE não é possível, e pode ter benefícios em condições específicas. Contudo, ocorrem frequentemente complicações metabólicas, mecânicas e sépticas (Queau, Larsen, Kass, Glucksman, & Fascetti, 2011), pelo que deve ser feita a monitorização regular do animal durante a sua administração (Jensen & Chan, 2014).

Também em doentes com PC é de grande importância a instituição precoce de suporte nutricional, visto que estes muito provavelmente já sofrem de algum grau de subnutrição

calórica e proteica, devido ao desenvolvimento de IPE. Para o tratamento a longo prazo, existem provas de que cães com PC apresentam dor pós-prandial e que esta normalmente melhora quando os animais são alimentados com dietas de baixo teor em gordura (Watson, 2012). Também pode ser necessária medicação para estimular o apetite, principalmente em animais com PC e apetite reduzido, para ajudar a manter e melhorar a condição corporal (Armstrong & Williams, 2012). A mirtazapina (0,6mg/Kg PO, q24h) (Ramsey, 2011) é uma boa escolha, visto que além de estimular o apetite tem propriedades anti-eméticas e anti-náusea (Armstrong & Williams, 2012).

2.1.4.4. Anti-eméticos

Para melhorar a tolerância à alimentação entérica pode ser administrada uma terapêutica anti-emética adjuvante (Jensen & Chan, 2014). Nos cães com PA, mesmo que não apresentem sinais claros de náusea, devem receber terapêutica anti-emética, especialmente nos períodos iniciais, para encorajar a alimentação voluntária. Nestes casos, a náusea é mais eficazmente controlada através do uso de antagonistas dos recetores neuroquinina-1 (NK-1), como o maropitant, ou de antagonistas da serotonina como o ondansetron ou o dolasetron (Mansfield & Beths, 2015) (Tabela 11). O maropitant é o fármaco anti-emético de primeira escolha, visto que bloqueia o vômito de origem central e periférica (Mansfield, 2012a). Além disto, ao bloquear os recetores NK-1, vai também reduzir a ação da substância P, o que vai ter efeitos a nível da dor visceral e permeabilidade visceral, causando a sua diminuição. Os antagonistas dos recetores da serotonina podem ser adicionados se necessário, apesar de serem dispendiosos (Mansfield & Beths, 2015). O uso de antagonistas dopaminérgicos, como a metoclopramida, pode ser útil para melhorar a motilidade do trato GI (Armstrong & Williams, 2012) em casos de íleo parálítico funcional, devido aos seus efeitos pró-cinéticos (Bazelle & Watson, 2014).

Tabela 11. Anti-eméticos usados no tratamento da náusea e vômito associado na pancreatite canina

Fármaco	Dose (Ramsey, 2011)
Metoclopramida	0,25-0,5mg/Kg IV, IM, SC, PO, q12h 0,17-0,33mg/Kg IV, IM, SC, PO q8h 1-2mg/Kg/dia CRI
Maropitant	1mg/Kg SC, q24h 2mg/Kg PO, q24h
Ondansetron	0,5mg/Kg IV como dose de carga + 0,5mg/Kg/h CRI por 6h 0,5-1mg/Kg PO, q12-24h

2.1.4.5. Antibioterapia

Apesar da antibioterapia não ser geralmente recomendado em casos de pancreatite, deve ser considerada em doentes que mostrem sinais de sépsis, ou quebra da barreira GI (Caney, 2013) e consequente translocação bacteriana. Nestes casos, os fármacos como amoxicilina/ácido clavulânico são bastante eficazes contra os microrganismos patogénicos

intestinais e devem ser administrados por via parenteral, a não ser que tenha sido confirmada uma infecção com uma suscetibilidade antibacteriana diferente (Mansfield & Beths, 2015).

O uso de antibióticos também se justifica em casos de colonização do pâncreas por bactérias (Bazelle & Watson, 2014), apesar disto não ser muito frequente em cães com pancreatite (Noort, 2010); na presença de abscessos pancreáticos (Xenoulis & Steiner, 2008) ou de infecção ascendente do ducto pancreático e/ou biliar (Mansfield & Jones, 2001b); e em doentes com DM concomitante, devido à maior suscetibilidade destes ao desenvolvimento de infecções (Caney, 2013)

Uma escolha plausível de antibioterapia empírica (Tabela 12) pode ser amoxicilina/ácido clavulânico e fluoroquinolonas, como pradofloxacin (Caney, 2013); ou ampicilina com marbofloxacin ou enrofloxacin (Armstrong & Williams, 2012). Em doentes que se sabe ou se suspeita de doença GI, o tratamento com metronidazole pode ser uma alternativa apropriada (Caney, 2013).

Tabela 12. Antibióticos usados no tratamento de complicações infecciosas em casos de PA canina (adaptado de Ramsey, 2011)

Fármaco	Dose
Amoxicilina/ácido clavulânico	8,75mg/Kg IV q8h, IM, SC q24h 12,5-25mg/Kg PO, q8-12h
Ampicilina	10-20mg/Kg IV, IM, SC, PO, q6-8h
Enrofloxacin	5mg/kg SC, IV q24h 2,5mg/Kg PO, q12h ou 5mg/Kg PO q24h
Marbofloxacin	2mg/Kg IV, SC, PO q24h
Pradofloxacin	3mg/Kg PO, q24h
Metronidazole	Cães: 10mg/Kg SC, IV lento q12h; 15-25mg/Kg PO q12h

2.1.4.6. Supressão da produção de ácido gástrico

A redução da acidez gástrica pode ser benéfica em cães com PA, devido a uma possível diminuição na estimulação do pâncreas exócrino e proteção contra a formação de úlceras gástricas que surgem como consequência de hipovolemia e peritonite localizada (Mansfield & Beths, 2015). Devido à sua maior eficácia, os fármacos de primeira escolha (Tabela 13) são os inibidores da bomba de prótons, como omeprazole ou o pantoprazole (Mansfield, 2012a), apesar de terem um início de ação mais lento que os antagonistas dos recetores H₂ da histamina (cimetidina, ranitidina, famotidina) (Armstrong & Williams, 2012).

Tabela 13. Antiácidos usados no tratamento de pancreatite canina

Fármaco	Dose (Ramsey, 2011)
Cimetidina	5-10mg/Kg PO, IV, IM, q8h
Ranitidina	2mg/Kg IV lento, SC, PO, q8-12h
Famotidina	0,5-1,0mg/Kg PO q12-24h
Omeprazole	0,5-1,5mg/Kg IV, PO q24h

Também existem evidências de que os inibidores da bomba de prótons podem ter a capacidade de diminuir diretamente a inflamação pancreática e a saída de enzimas do interior das células acinares (Mansfield & Beths, 2015).

2.1.4.7. Corticosteroides

Os corticosteroides não são normalmente utilizados no tratamento de pancreatite (Simpson, 2015). A relutância histórica quanto ao seu uso em doentes com pancreatite resulta da suposição de que estes fármacos podem predispor a pancreatite (Mansfield, 2012a; Armstrong & Williams, 2012). Contudo, atualmente os corticosteroides já não fazem parte da lista de medicamentos que podem dar origem a pancreatite (Mansfield & Beths, 2015).

Os corticosteroides são capazes de contrariar quase todas as vias da inflamação, podendo por isso exercer múltiplos benefícios na PA. Além disto, aumentam a apoptose e a produção de proteína associada à pancreatite, o que confere efeitos protetores contra a inflamação pancreática. Uma outra razão para o uso de corticosteroides em doentes com PA é a insuficiência adrenal relativa, que pode surgir nestes casos e provocar hipotensão e uma fraca resposta à ressuscitação com fluidoterapia e terapêutica vasopressora. Por estas razões, deve considerar-se o uso de hidrocortisona em doses baixas em doentes que apresentem pressões sistólicas baixas e que não respondam à fluidoterapia (Mansfield & Beths, 2015).

O uso de corticosteroides (prednisolona, 1-2mg/Kg PO q12 horas) (Ruau, 2003) também pode ser considerado em casos suspeitos de pancreatite imunomediada (Watson, 2012).

2.1.4.8. Maneio Cirúrgico e procedimentos minimamente invasivos

O maneio cirúrgico da pancreatite não é recomendado na maioria dos animais, mas deve ser considerado em casos de obstrução persistente do ducto biliar ou pancreático, neoplasia, necrose grave, abscessos pancreáticos (Bazelle & Watson, 2014), remoção de tecido peri-pancreático ou pancreático desvitalizado ou infetado (Armstrong & Williams, 2012). Devido à elevada taxa de mortalidade (>50%) associada com a cirurgia para o tratamento de pseudoquistos (Mansfield & Beths, 2015), é preferível a drenagem percutânea ecoguiada, ou aguardar pela sua resolução espontânea (Armstrong & Williams, 2012).

Apesar da maioria dos casos de obstrução biliar extra-hepática secundária a PA se resolver espontaneamente com a melhoria da pancreatite, alguns animais podem beneficiar com a descompressão da vesícula biliar (Herman, Brawer, Murtaugh, & Hackner, 2005), ou mesmo necessitar de cirurgia. A obstrução biliar persistente pode ser corrigida através da colocação de *stents* ou usando técnicas de desvio do fluxo biliar (Simpson, 2015), mas estes procedimentos encontram-se associados com uma elevada taxa de mortalidade. Já a drenagem percutânea da vesícula biliar é um procedimento relativamente seguro, sendo o principal risco associado a peritonite devido a fuga de bÍlis, mas se a bÍlis for estéril, é normalmente auto-limitante (Mansfield, 2012a).

As complicações associadas com a cirurgia dos ductos biliares podem ser minimizadas pelo uso de procedimentos intervencionais minimamente invasivos (manipulação pancreática e do

restante trato GI mínima, e menor tempo de cirurgia), guiados por radiologia (colocação de tubos de colecistostomia e colocação percutânea de stents biliares), e/ou técnicas de endoscopia intervencional (colangiopancreatografia retrógrada por endoscopia e colocação de stents biliares). A realização de colecistocentese percutânea ecoguiada é outra opção minimamente invasiva para a descompressão temporária da vesícula biliar. Este procedimento pode ajudar a estabilizar o doente e facilitar um procedimento descompressivo posterior mais definitivo (Berent, et al., 2015), ou para dar tempo a que a obstrução se resolva com a melhoria da pancreatite (Herman, Brawer, Murtaugh, & Hackner, 2005).

2.1.5. Monitorização

Durante a hospitalização, os doentes com pancreatite devem ser monitorizados com frequência, visto que o seu estado pode alterar-se rapidamente. Os eletrólitos, o estado ácido-base, a azotemia (BUN e creatinina) e icterícia (evidência de obstrução biliar) (Carsten, 2007; IDEXX, 2011) devem ser reavaliados regularmente (a cada 24-48 horas em doentes com doença grave) (Carsten, 2007). O hematócrito, as proteínas totais, a pressão arterial e a produção de urina devem também ser monitorizados diariamente. O hemograma, o painel bioquímico e os níveis de lactato devem ser analisados a cada 2-3 dias, até se instalar uma tendência favorável. Em casos graves, ou se existirem evidências de coagulopatia, o potencial desenvolvimento de CID deve ser monitorizado (PT, PTT, plaquetas, fibrinogénio, produtos de degradação de fibrina, D-dímeros). Nesses casos mais graves, os níveis de glucose e de corpos cetónicos também devem ser monitorizados, para deteção de uma possível hiperglicemia persistente ou progressiva, e de cetose (IDEXX, 2011).

A ecografia abdominal pode ser repetida para avaliar o desenvolvimento e/ou alterações de pseudoquistos e/ou de abscessos pancreáticos (Carsten, 2007).

A concentração de Spec[®] cPL diminui à medida que a inflamação pancreática vai melhorando, e pode ser analisada a cada 2-3 dias em doentes críticos hospitalizados (Carsten, 2007; IDEXX, 2011). Em doentes mais estáveis, esta pode ser analisada a cada uma a duas semanas (Carsten, 2007).

A frequência com que animais com PC devem ser reavaliados vai depender do progresso, das doenças concomitantes presentes e do seu regime terapêutico. Duas visitas por semana inicialmente após o diagnóstico parecem razoáveis para discutir o progresso com o proprietário, tomando especial atenção ao nível de atividade, apetite e peso corporal (IDEXX, 2011). Após identificada uma predisposição para a pancreatite, pode ser necessária a monitorização crónica com o teste Spec[®] cPL (Carsten, 2007; IDEXX, 2011), especialmente se se efetuarem alterações na terapêutica e/ou se forem usados fármacos que predisponham ao aparecimento de pancreatite (Carsten, 2007).

2.1.6. Prognóstico

O prognóstico para doentes com pancreatite está diretamente relacionado com a gravidade da doença (IDEXX, 2011), acreditando-se que a gravidade de um episódio de pancreatite pode ser determinada por eventos que ocorrem nas primeiras 24 a 48 horas do episódio. Assim, a previsão da gravidade desta doença é um componente muito importante, visto que permite estimar a probabilidade de ocorrência de complicações e morbidade associada e ajuda a determinar o plano terapêutico mais adequado antes do doente entrar num estado crítico (Xenoulis, 2015). É aceite que o prognóstico de cães com PA ligeira é normalmente bom. Já a pancreatite grave ou recorrente (Simpson, 2012), assim como a presença de doenças concomitantes (Mansfield, James, & Robertson, 2008), está associada com um prognóstico reservado (Simpson, 2012). Normalmente, episódios de doença ligeira respondem bem à terapêutica médica, com uma recuperação clínica completa e mínima disfunção orgânica. Por outro lado, episódios de doença grave requerem tratamento agressivo devido à elevada morbidade e mortalidade que lhes estão associados (Thompson, Seshadri, & Raffe, 2009).

No entanto, a avaliação objetiva da gravidade da pancreatite e a sua estratificação em termos de risco de mortalidade é difícil (Ruaux & Atwell, 1998) pelo que, atualmente, a gravidade desta doença é determinada com base no julgamento do clínico e, normalmente, a identificação de casos graves só é feita após o animal se encontrar em estado crítico (Xenoulis, 2015). Uma potencial abordagem a esta questão é o uso de sistemas de classificação da gravidade, que permitam a estratificação dos casos com base na expectativa de complicações ou mortalidade (Ruaux & Atwell, 1998).

Em medicina humana a avaliação da gravidade da PA já é baseada na aplicação de sistemas de classificação (Xenoulis, 2015). Desses sistemas destacam-se os sistemas Ranson e Glasgow, que têm em atenção alterações nas variáveis fisiológicas nas primeiras 48 horas de hospitalização e são específicos para a pancreatite; e o sistema de classificação APACHE II (*acute physiology and chronich health evaluation*), que avalia múltiplas variáveis fisiológicas na apresentação inicial, embora não seja específico para a pancreatite (Ruaux & Atwell, 1998). Em medicina humana existem ainda sistemas de classificação baseados apenas na TC. Apesar de nenhum dos sistemas de classificação estarem validados para cães (Thompson, Seshadri, & Raffe, 2009), existe a tentativa de criar sistemas idênticos na medicina veterinária, havendo alguns estudos publicados nesse sentido. Um estudo de 1998 (Ruaux & Atwell, 1998), realizado com a finalidade de desenhar um sistema de classificação de gravidade objetivo, que permitisse avaliar a probabilidade de mortalidade em cães com PA espontânea, baseou-se em alterações de sistemas orgânicos extra-pancreáticos. Os sistemas avaliados foram o sistema hematopoiético, renal e hepático, o equilíbrio ácido-base e o pâncreas endócrino (Anexo 3). Estes critérios foram escolhidos com base em extrapolações feitas a partir da medicina humana, em que a classificação da gravidade se foca no estado

geral do doente (possível SRIS, alteração da função renal, hepática e do pâncreas endócrino). Desta forma, a insuficiência de órgãos extra-pancreáticos determina a gravidade e o desfecho. Este sistema tem a vantagem de apenas recorrer ao uso de parâmetros usados de forma rotineira, sendo de fácil aplicação. Além disto, o estudo mostrou haver um aumento na mortalidade à medida que a classificação do animal aumenta, ou seja, à medida que o número de sistemas orgânicos afetados aumenta. Um estudo mais recente (Mansfield, James, & Robertson, 2008), realizado com o objetivo de estabelecer um índice clínico que relacionasse a gravidade das alterações dos vários sistemas do organismo com o desfecho em cães com PA, baseou-se em critérios desenvolvidos para doentes críticos (Anexo 4) que incluíram a avaliação do sistema hematopoiético (detetar sinais de inflamação, SRIS e/ou desenvolvimento de CID), de possíveis arritmias, complicações respiratórias, doença renal, alterações do sistema endócrino e hepático, e alteração das pressões hidrostática e oncótica. As complicações pancreáticas locais também foram consideradas e incluíram a presença de peritonite, pseudoquistos e/ou abscessos pancreáticos. Foram ainda avaliadas as alterações a nível intestinal (motilidade e integridade, presença de regurgitação e/ou de anorexia). A avaliação inicial deste índice revelou uma correlação negativa significativa com o desfecho, ou seja, à medida que o índice aumentava, a hipótese de sobrevivência diminuía, e mostrou-se superior ao sistema de classificação descrito no estudo de 1998, devido, muito provavelmente, à inclusão de um maior número de fatores. Assim, este índice pode ter alguma utilidade na determinação do prognóstico, mas não deve ser usado como critério único visto que foram obtidos alguns resultados contraditórios (animais com classificações elevadas que sobreviveram e vice-versa) (Mansfield, James, & Robertson, 2008).

Atualmente, na medicina veterinária não existem sistemas de classificação de gravidade da pancreatite bem estabelecidos e universalmente aceites e validados (Xenoulis, 2015). No entanto, existem alguns fatores que se sabem estar associados a uma maior gravidade, e que podem por isso ter alguma utilidade na prática clínica como indicadores de prognóstico (Simpson, 2006).

No geral, a evidência de complicações sistémicas, como oligúria, azotemia renal, icterícia, aumento acentuado da atividade das enzimas hepáticas, hipocalcemia, hipoglicemia, hiperglicemia grave, hipercalemia, leucocitose, choque (Xenoulis, 2015), hipoproteinemia, acidose, diminuição do hematócrito, trombocitopenia e/ou CID (Simpson, 2012) são considerados indicadores de doença grave e de mau prognóstico (Xenoulis, 2015). Casos mais graves de PA são normalmente caracterizados por hipoglicemia (39%), o que pode ocorrer secundariamente a uma redução na ingestão de calorias, sépsis e doença hepática concomitante (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

O estudo realizado por Ruaux & Atwell (1998) mostrou que cães com classificações de maior gravidade tiveram uma maior tendência para alterações eletrolíticas múltiplas e mais graves, assim como a ocorrência de acidose e de alterações mistas do equilíbrio ácido-base. Estes

parâmetros alterados foram mais comuns e cada vez mais graves em grupos de maior gravidade. Já no estudo realizado por Mansfield, James & Robertson (2008) identificaram-se como indicadores de mau prognóstico, em cães com pancreatite, a presença de alterações cardíacas, respiratórias, das pressões oncótica e/ou hidrostática, ou a presença de anorexia durante 3 ou mais dias. Ainda neste estudo, é dada ênfase à importância da saúde intestinal como fator de prognóstico, visto que animais que não são alimentados por via entérica apresentam uma maior incidência de translocação bacteriana; e à presença de lesões pancreáticas (abscessos, acumulações de fluido ou pseudoquistos), ainda que neste estudo não tenha havido uma associação significativa entre a sua ocorrência e o desfecho.

A hipotermia e a acidose metabólica também apresentaram uma correlação significativa com um mau prognóstico no estudo realizado por Pàpa, et al. (2011) em 80 casos de PA canina. Outros possíveis indicadores de prognóstico da PA canina, de acordo com vários estudos, incluem: a atividade de PON1, estando a gravidade da doença negativamente correlacionada com esta, visto que se observou que os valores de atividade de PON1 foram superiores em cães que sobreviveram em relação aos que morreram; as concentrações de triglicéridos, que apresentaram uma correlação positiva com a gravidade da doença (Tvarijonaviciute, et al., 2015); a medição do TAP, visto que mostrou uma forte correlação com a gravidade da doença em medicina humana, e têm sido detetados valores marcadamente elevados em cães com pancreatite necrótica e fatal. Contudo, os valores de TAP podem ser influenciados por doenças não pancreáticas, pelo que o cálculo do UTCR parece ser mais vantajoso na previsão de recuperação e avaliação da probabilidade de desenvolvimento de complicações ou progressão da doença, pois corrige a taxa de excreção do TAP, apresentou menor variabilidade que o TAP urinário e não é afetado por outras doenças; o fosfato inorgânico e creatinina, assim como a gravidade específica da urina são potenciais parâmetros para prever a gravidade da pancreatite, visto que se encontraram significativamente associados com casos de pancreatite grave, ainda que não sejam específicos da doença e possam ser afetados por vários outros fatores (Mansfield, Jones, & Spillman, 2003).

Com base em extrapolações feitas a partir da medicina humana, a medição de componentes de resposta inflamatória sistêmica, tais como TNF- α e proteína C reativa e IL-6 podem também fornecer informação acerca da gravidade da pancreatite canina (Simpson, 2006). Contudo, o TNF- α tem sido investigado em cães com suspeita de pancreatite, e não mostrou correlação com a gravidade (Mansfield, 2012a). Em vários estudos, nos quais foram feitas medições das concentrações de proteína C reativa em cães com diagnóstico de pancreatite, foram detetados valores elevados (Spillman, et al., 2002; Mansfield, James, & Robertson, 2008; den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010; Mansfield, 2012a; Tvarijonaviciute, et al., 2015), mas nem todos obtiveram correlação entre esta variável e o desfecho, quando aquela foi medida uma única vez (Mansfield, James, & Robertson, 2008; den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010; Mansfield, 2012a). Contudo, no estudo realizado por Mansfield, James &

Robertson (2008), em 61 cães com PA, uma medição posterior (24 horas *versus* 2 dias após surgimento dos sinais) da concentração de proteína C reativa mostrou valores que diferiram significativamente em sobreviventes e não sobreviventes, e que estavam relacionados com a gravidade. Tal sugere que uma avaliação seriada das concentrações de proteína C reativa pode ser mais útil na previsão do desfecho (Mansfield, 2012a), assim como forma de monitorização da resposta ao tratamento, do que um único resultado (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

Os indicadores tradicionais bioquímicos de pancreatite, tais como atividades da amilase e lipase aumentadas, são maus previsores de mortalidade (Mansfield, James, & Robertson, 2008), estando muitas vezes dentro dos intervalos de referência em cães com pancreatite grave e fatal. Em alguns estudos foram registadas elevações dos valores da atividade de amilase (Mansfield, Jones, & Spillman, 2003) ou de lipase (Ruaux & Atwell, 1998), porém, estas enzimas não apresentaram diferenças significativas entre grupos com diferentes graus de gravidade ou diferentes desfechos (Ruaux & Atwell, 1998; Mansfield, Jones, & Spillman, 2003). Também o TLI tem uma capacidade limitada para avaliar a gravidade da pancreatite (Ruaux, 2003), não tendo sido detetadas diferenças significativas nas concentrações de cTLI em cães com pancreatite grave, em comparação com aqueles com formas mais ligeiras da doença (Mansfield, Jones, & Spillman, 2003).

Não existem ainda estudos publicados que avaliem diretamente os testes de cPLI na previsão da gravidade da PA canina (Thompson, Seshadri, & Raffe, 2009). Contudo estudos recentes mostram que casos de cães com IBD e que apresentem concentrações de cPLI aumentadas se encontraram associados com um desfecho negativo, tendo esta sido a única variável que afetou de forma significativa a sua sobrevivência (Xenoulis, 2015).

D. ESTUDO RETROSPETIVO DE 22 CASOS DE PANCREATITE CANINA

1. Objetivos

O presente estudo teve como objetivos: determinar a possível influência de fatores fenotípicos (género, idade, peso e raça) na evolução de casos de pancreatite, em indivíduos da subespécie *Canis lupus familiaris*; avaliar o valor prognóstico dos sinais clínicos, exame físico, sinais ecográficos e de determinados exames hematológicos apresentados na consulta inicial em cães com diagnóstico de pancreatite; identificar possíveis fatores de risco para um desfecho fatal; e avaliar e comparar a utilidade dos sistemas de classificação de gravidade já criados para indivíduos com pancreatite no estabelecimento do prognóstico.

2. Material e métodos

Seleção de casos e critérios de inclusão

Os casos do estudo efetuado foram recolhidos de indivíduos das subespécies *Canis lupus familiaris* que se apresentaram à consulta no Hospital *Vets-Now Referrals*, entre Janeiro de 2013 e Abril de 2015 e aos quais foi diagnosticada pancreatite.

Como critérios de inclusão foram considerados os seguintes: 1) história e sinais clínicos compatíveis com pancreatite (de acordo com o citado na revisão bibliográfica); 2) obtenção de um resultado Spec® cPL compatível com pancreatite; 3) alterações ecográficas sugestivas de pancreatite. Foram ainda incluídos dois animais que apresentaram valores de Spec® cPL na “zona cinzenta” (valores entre a 201-399µg/L) e outro que apenas obteve um Snap® cPL anormal (não realizou Spec® cPL), visto que estes apresentaram sinais clínicos e ecográficos sugestivos de pancreatite e tinham história de episódios anteriores de pancreatite.

Parâmetros em avaliação

Os registos médicos foram revistos e foram recolhidas as seguintes informações: características do animal, que incluem raça, idade, peso, sexo, se é ou não esterilizado, história clínica e estímulo iatrotópico; sinais clínicos e resultados do exame físico (temperatura corporal, frequência cardíaca, frequência respiratória, tempo de repleção capilar, estado das membranas mucosas, pulso, reação à palpação abdominal, pressão arterial) registados na consulta inicial; exames laboratoriais (preferivelmente no 1º dia de internamento/1ª consulta), nos quais se incluem hemograma, bioquímicas (ureia, creatinina, proteínas totais, albumina, globulinas, bilirrubina total, alanina aminotransferase [ALT], fosfatase alcalina sérica [FAS], gama-glutamil transferase [GGT], Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca²⁺, P_i, colesterol e triglicéridos) e Spec® cPL; Sinais ecográficos registados, preferencialmente no 1º dia de internamento/1ª consulta; dias de internamento e desfecho (desfecho não fatal ou desfecho fatal, por morte natural ou eutanásia).

Para determinar e classificar a presença de alterações do equilíbrio ácido-base foram avaliados os valores de pH sanguíneo, excesso de base (BE), concentração de HCO₃⁻

sanguíneo e pressão parcial de dióxido de carbono sanguíneo ($p\text{CO}_2$), de acordo com o algoritmo presente no Anexo 6.

O estudo de Ruau & Atwell (1998) serviu de base para a atribuição de uma classificação de *organ score* a cada indivíduo (Anexo 3). Nem todos os parâmetros avaliados no referido estudo foram avaliados no caso do presente estudo, nomeadamente o número de neutrófilos bastonetes (formas imaturas), atividade de AST, e concentração de β -hidroxibutirato. Também muitos dos indivíduos não tiveram a concentração de bicarbonato nem o *anion gap* avaliados, tendo ainda assim sido incluídos. Assim sendo, para a avaliação do sistema hematopoiético apenas se considerou a contagem de leucócitos, para o sistema renal foram consideradas as concentrações de ureia e de creatinina, para o sistema hepático apenas foram consideradas as atividades de ALT e de FAS, para o equilíbrio ácido base foram consideradas as concentrações de bicarbonato e o *anion gap* nos animais em que estes parâmetros foram avaliados (11 em 19 indivíduos), e para avaliação do pâncreas endócrino foram consideradas as concentrações de glucose sanguínea. Assumiu-se ainda a presença de concentrações de β -hidroxibutirato superiores a 1,00mmol/L em animais que foram diagnosticados com cetoacidose diabética.

O estudo de Mansfield, James & Robertson (2008) teve como objetivo a criação em cães com pancreatite, de um “*clinical severity index*” (Anexo 4). Foram avaliados os vários sistemas orgânicos e atribuída uma classificação final, sendo apenas somadas as classificações dos sistemas orgânicos que mostraram uma associação estatisticamente significativa com o desfecho no referido estudo (sistemas cardíaco e respiratório, pressões hidrostática e oncótica e integridade intestinal). Assim, a classificação máxima seria de 10 (classificações máximas de 2 para os sistemas cardíaco e respiratório, assim como para as pressões hidrostática e oncótica, e de 4 para a integridade intestinal). Nem todos os parâmetros avaliados no referido estudo o foram no presente estudo, nomeadamente atividade de AST, número de neutrófilos bastonetes (formas imaturas), alterações da coagulação, complexos ventriculares prematuros, taquicardia paroxística e auscultação dos sons intestinais de forma sistemática. Também nem todos os indivíduos tiveram a sua pressão arterial avaliada, tendo ainda assim sendo incluídos e, nesses casos, esta foi considerada normal. Não constam nos registos clínicos de nenhum dos indivíduos a presença de anúria, evidências de CID ou de diáteses hemorrágicas, peritonite, pseudoquistos ou abscessos pancreáticos, evidências clínicas de pneumonia ou de ARDS, pelo que se assume que estas alterações não se encontravam presentes. Assim sendo, para a avaliação do sistema endócrino foi considerada a presença de DM e de cetoacidose diabética; para o sistema hepático as atividades de ALT e de FAS; para o sistema renal a presença de azotemia; para o sistema hematopoiético os valores de leucócitos e neutrófilos; para o sistema cardíaco a frequência cardíaca; para o sistema respiratório a frequência respiratória; para avaliação da integridade intestinal foi avaliada a presença de anorexia (por vezes difícil de estabelecer a sua duração),

hematoquezia, melena e/ou regurgitação (por vezes difícil de distinguir do vômito); e para a avaliação das pressões hidrostática e oncótica foi considerada a pressão arterial sistólica e a concentração sérica de albumina.

Para determinar o número de doenças concomitantes foram somadas todas as doenças previamente diagnosticadas a cada indivíduo; de forma semelhante, para determinar o número de alterações hematológicas e eletrolíticas foram somadas todas as alterações a nível de hemograma e bioquímicas, e alterações nos valores de Na^+ , K^+ , Cl^- , Ca^{2+} e fosfato respetivamente.

Os valores de referência para a temperatura, frequência cardíaca e respiratória foram estabelecidos de acordo com o *BSAVA Manual of Practical Animal Care* (Hotson & Hughes, 2007). Os exames laboratoriais foram requisitados a diferentes laboratórios consoante os casos (*Axiom Veterinary Laboratories Ltd, Langford Veterinary Services – Diagnostic Laboratories, IDEXX Laboratories*). Os valores de referência considerados são os constantes do *Langford Veterinary Services – Diagnostic Laboratories* [com exceção dos valores de pH sanguíneo, BE e de pCO_2 , que foram retirados de Kerl (2010)]. Os valores de referência podem ser consultados no Anexo 5.

Os estudos ecográficos foram realizados por um especialista em imagiologia ou em medicina interna.

Análise estatística

Os dados recolhidos foram organizados no Microsoft Excel (Microsoft® Office Excel 2013) e a análise estatística realizou-se com o programa R® *version 3.2.2* (R Foundation for Statistical Computing, 2015) para o *Windows* e a sua extensão, *R Commander® version 2.2-2*.

Para avaliar se as variáveis quantitativas seguiam uma distribuição normal foi usado o teste de Shapiro-Wilk. Uma vez que a amostra tinha um número de indivíduos reduzido, a distribuição normal foi ainda confirmada através da interpretação do gráfico de comparação de quantis. Para variáveis que não seguiam uma distribuição normal, a associação entre estas e o desfecho foi avaliada pelo teste não paramétrico de Wilcoxon para amostras independentes. Para variáveis com uma distribuição normal, a associação entre estas e o desfecho foi avaliada pelo teste t de Welch para amostras independentes. A associação entre as variáveis qualitativas e o desfecho foi avaliada pelo teste exato de Fisher.

Para avaliar a correlação entre o tempo de internamento e cada um dos sistemas de classificação usados neste estudo, assim como a correlação entre os dois sistemas de classificação (*organ score* e *clinical severity index*) foi usado o teste de Spearman.

Devido às diferenças de porte entre espécies, o peso foi transformado numa variável qualitativa, tendo os indivíduos sido classificados como tendo ou não excesso de peso, conforme os valores de referência de cada raça (Anexo 5). Os valores de todos os parâmetros hematológicos foram também transformados em variáveis qualitativas, tendo sido agrupados em classes (valores normais, valores elevados, valores diminuídos, de acordo com os valores

do intervalo de referência, com exceção dos valores de Spec® cPL, onde foram criadas classes com diferentes intervalos de valores, todos eles acima dos valores considerados normais). As doenças concomitantes foram avaliadas como base na presença ou ausência de doença.

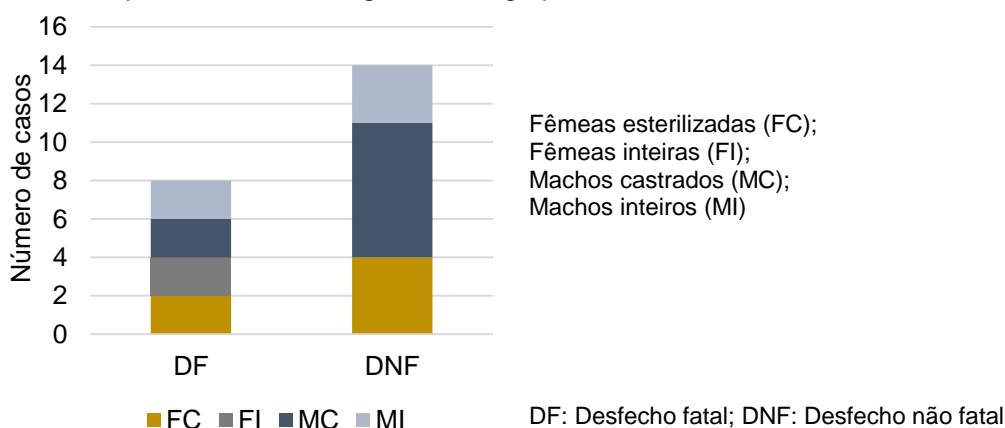
Para todo o estudo estatístico considerou-se um intervalo de confiança (IC) de 95% (valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos).

3. Resultados

3.1. Género, idade, raça, peso, doenças concomitantes e tempo de internamento

A amostra foi composta por 22 indivíduos, dos quais 8 (36,4%) tiveram um desfecho fatal (DF). Na amostra estavam presentes 14 machos (64,0%), dos quais 9 são esterilizados, e 8 (36,0%) fêmeas das quais 6 são esterilizadas. A distribuição destes animais, consoante o desfecho, encontra-se representada no Gráfico 1.

Gráfico 1. Frequência absoluta do género nos grupos de desfecho fatal e não fatal.



Nem todos os indivíduos que surgiram em consulta tinham como queixa primária sinais clínicos que levaram à suspeita ou que fossem compatíveis com pancreatite. 50,0% dos cães foram referidos para investigação de sinais de doença abdominal, enquanto 27,3% dos indivíduos foram já referidos com suspeita de pancreatite e 22,7% por motivos não relacionados com pancreatite.

Os cães que integraram este estudo apresentaram idades compreendidas entre os 4 e os 14 anos. A distribuição ordenada da idade consoante o desfecho, encontra-se ilustrada no Gráfico 2 e a estatística descritiva encontra-se representada na Tabela 14.

Os indivíduos com DNF apresentaram uma média de idades ($8,93 \pm 3,73$ anos) superior, bem como uma maior dispersão de valores, quando em comparação com aqueles com DF ($7,88 \pm 2,14$), assim como os valores mínimo (4 anos) e máximo (14 anos) de idade. No entanto,

através da análise estatística de associação entre o desfecho e a idade, a diferença observada não se mostrou estatisticamente significativa ($W=46,5$; $p=0,53$).

Gráfico 2. Distribuição ordenada da idade (em anos) dos grupos de desfecho fatal e não fatal.

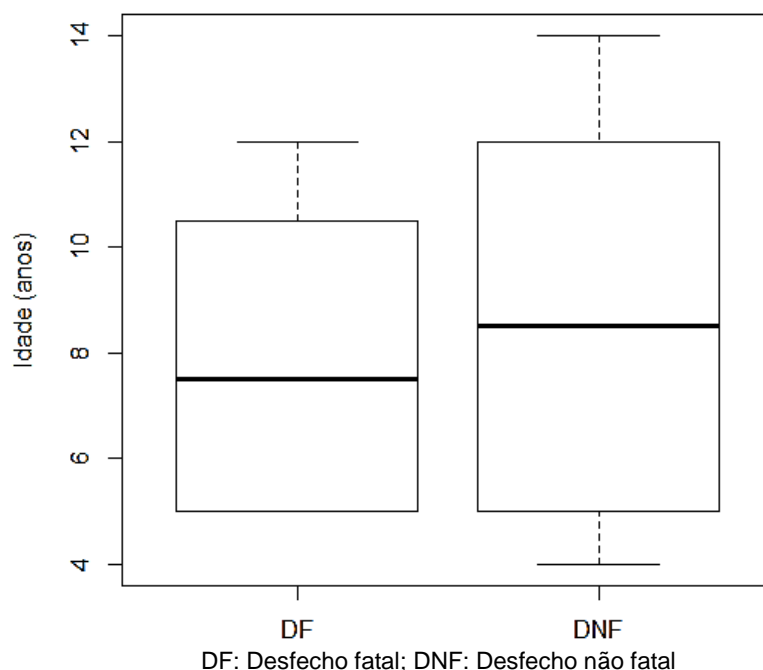


Tabela 14. Estatística descritiva relativa à idade (anos) dos grupos de desfecho fatal (DF) e não fatal (DNF).

	Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
DF	7,88 (3,14)	7,50	12,00	5,00
DNF	8,93 (3,73)	8,50	14,00	4,00
Total	8,55 (3,41)	8,50	14,00	4,00

DF: desfecho fatal; DNF: desfecho não fatal

A distribuição de raças encontra-se descrita na Tabela 15. Todos os indivíduos da raça *West Highland White Terrier* tiveram um DF (37,5%), assim como dois dos indivíduos da raça *Cocker Spaniel* (25,0%), um dos indivíduos da raça *Husky* (12,5%), e os da raça *Yorkshire Terrier* (12,5%) e *Staffordshire Terrier* (12,5%).

Tabela 15. Distribuição das raças de cães (frequência absoluta)

Raça	N
Raça indeterminada	4
<i>Cocker Spaniel</i>	3
<i>Jack Russel Terrier</i>	3
<i>West Highland White Terrier</i>	3
<i>Cavalier King Charles Spaniel</i>	2
<i>Husky</i>	2
<i>Cairn Terrier</i>	1
<i>Staffordshire Terrier</i>	1
<i>Vizla Húngaro</i>	1
<i>Yorkshire Terrier</i>	1
<i>Weimaraner</i>	1

A distribuição ordenada do peso consoante o desfecho encontra-se ilustrada no Gráfico 3, enquanto a distribuição dos indivíduos com peso normal e excesso de peso, consoante os grupos de desfecho encontra-se ilustrada no Gráfico 4, e a estatística descritiva encontra-se representada na Tabela 16. Indivíduos com DNF apresentaram uma maior média de peso ($17,89 \pm 13,20\text{Kg}$) e uma maior dispersão de valores, em comparação com aqueles que tiveram um DF ($17,59 \pm 9,90\text{Kg}$), bem como foi neste grupo que se registaram os valores mínimo (5,70Kg) e máximo de peso (47,90Kg). Os indivíduos da amostra foram classificados com tendo ou não excesso de peso, de acordo com os critérios de cada raça (Anexo 6, Tabela 49). Animais de raça indeterminada (n=4) não foram incluídos por não se saber qual o seu porte nem estar especificado no seu historial se tinham ou não peso adequado. Dos 18 indivíduos classificados, 12 (66,7%) apresentaram excesso de peso. Dos indivíduos com DF (n=8), 6 (75,0%) apresentavam excesso de peso. Apesar desse (6 animais) também ser o número de animais com excesso de peso no grupo de DNF (n=14), em valor percentual ele foi menor (42,9%). Contudo, pela análise estatística de associação entre o desfecho e o peso dos indivíduos, o excesso de peso não foi considerado um fator de risco para a ocorrência de um DF (*Odds ratio* [OR]=1,93; $0,18 < \text{IC} < 29,25$; $p=0,64$).

Gráfico 3. Distribuição ordenada do peso (em Kg) dos grupos de DF e DNF

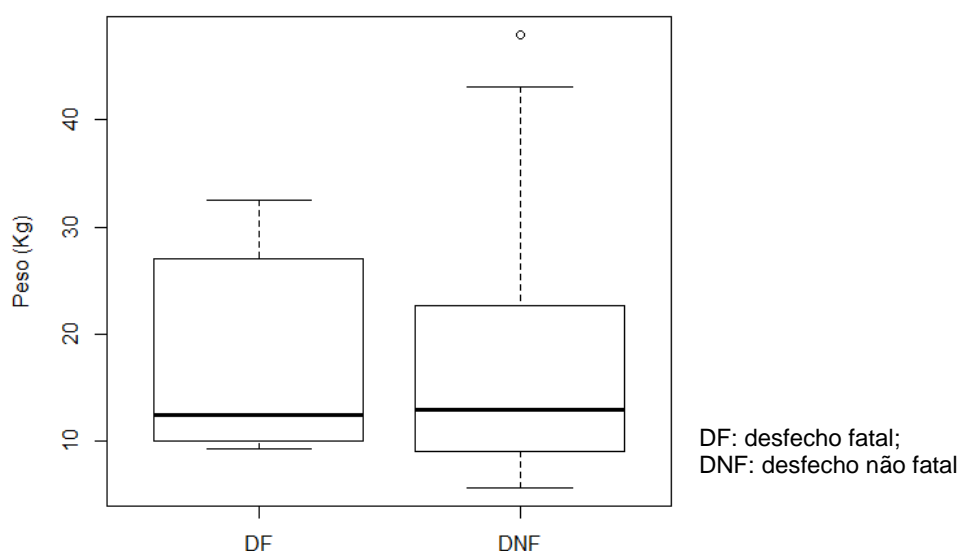


Gráfico 4. Frequência absoluta dos indivíduos com peso normal e excesso de peso, nos grupos de DF e DNF.

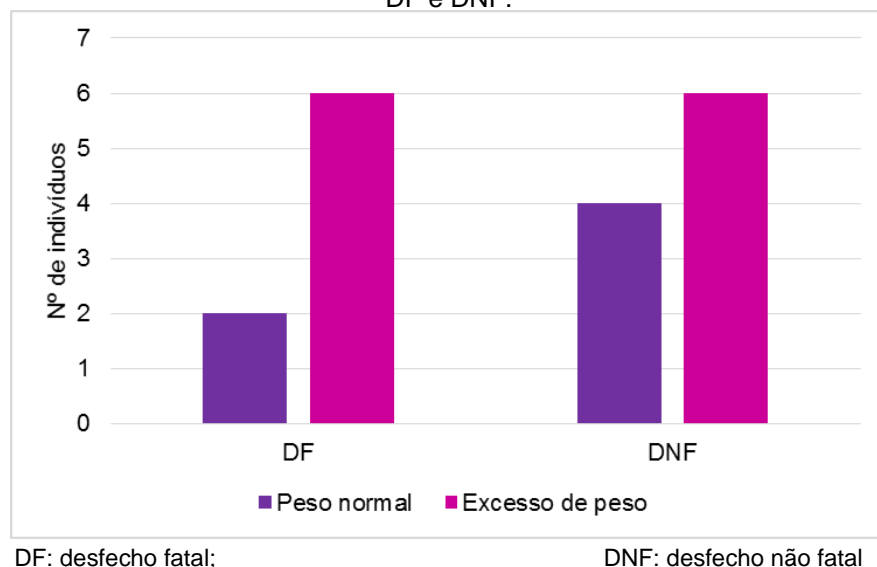


Tabela 16. Estatística descritiva do peso corporal (Kg) dos grupos de DF e DNF.

	Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo	Normal N (%)	Excesso N (%)
DF	17,59 (9,90)	12,40	32,50	9,30	2 (25,0%)	6 (75,0%)
DNF	17,89 (13,20)	12,95	47,90	5,70	4 (40,0%)	6 (60,0%)
Total	17,78 (11,58)	12,50	47,90	5,70	6 (33,3%)	12 (66,7%)

DF: desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal

Vários indivíduos tinham diagnóstico prévio de outras doenças. A Tabela 17 mostra a frequência absoluta da associação de doenças concomitantes. Verificou-se que 18,2% dos animais não apresentam nenhuma doença concomitante, enquanto outros apresentam até 4 (4,5%). Um maior número de cães apresentou apenas uma doença concomitante (45,5%). Nesta amostra, através da análise estatística de associação entre o desfecho e a presença de doenças concomitantes, esta não mostrou ser um fator de risco ($OR=1,86$; $0,12 < IC < 114,24$; $p=1$) para a ocorrência de um DF.

Tabela 17. Frequência absoluta do número de doenças concomitantes da amostra e dos grupos de DF e DNF.

Doenças concomitantes	N	DF	DNF
Nenhuma	4	1	3
1 Doença	10	4	6
2 Doenças	5	2	3
3 Doenças	2	1	1
4 Doenças	1	0	1

DF: desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal; N: Amostra

A Tabela 18 mostra a frequência absoluta das diferentes doenças concomitantes na amostra e consoante o desfecho. Além das doenças abaixo mencionadas, 3 indivíduos haviam já apresentado episódios anteriores de pancreatite, tendo um deles um DF e os restantes dois um DNF.

Tabela 18. Frequência absoluta das diferentes doenças concomitantes já diagnosticadas na amostra e nos grupos de DF e DNF.

Doenças concomitantes	N	DF	DNF
Diabetes Mellitus	5	2	3
Problemas cardíacos	4	1	3
Neoplasia GI	3	2	1
Cetoacidose diabética	2	1	1
Mieloma multicêntrico	2	0	2
Anemia hemolítica imunomediada	2	2	0
Convulsões	1	0	1
Doença renal crónica	1	1	0
Siringomielia	1	0	1
Meningite-artrite responsiva a esteroides	1	0	1
Gastroenterite hemorrágica	1	0	1
Trombocitopenia imunomediada	1	1	0
Infeção por <i>Campylobacter</i>	1	0	1
IBD	1	0	1
Diarreia	1	1	0
Neoplasia renal	1	1	0
Dor na coluna vertebral	1	1	0
Doença do neurónio motor inferior	1	0	1
Infeção do trato urinário	1	0	1
Nenhuma	4	1	3

DF: desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal; N: Amostra

A distribuição da amostra conforme os tempos de internamento apresenta-se ilustrada no Gráfico 5 e a respetiva estatística descritiva na Tabela 19. A média de tempo de internamento na amostra foi de $2,46 \pm 2,54$ dias. No geral, os indivíduos com um DF apresentaram um maior tempo de internamento, em comparação com os que tiveram um DNF (mas também uma maior dispersão de valores). Observa-se que um grande número de indivíduos não foi internado (40,9% da amostra). Dos indivíduos não internados com DF (n=3), todos apresentavam uma doença concomitante de carácter neoplásico. O cão com DF e maior tempo de internamento (7 dias) apresentava anemia hemolítica e trombocitopenia imunomediadas e tinha já registado um episódio anterior de pancreatite. Dos indivíduos com DNF que não necessitaram de internamento (n=6), 2 não apresentavam qualquer doença concomitante, enquanto os restantes apresentavam 1 (n=3) ou 2 (n=1). O animal com maior tempo de internamento (8 dias) com um DNF, tinha 4 doenças concomitantes (doença do motoneurónio inferior, insuficiência cardíaca, diabetes e infeção do trato urinário). Através da análise estatística de associação entre o desfecho e os tempos de internamento, a diferença nos

tempos de internamento entre indivíduos com DF e DNF não se mostrou estatisticamente significativa ($W=68$; $p=0,41$).

Gráfico 5. Distribuição do número de indivíduos dos grupos de DF e DNF consoante o tempo de internamento (em dias).

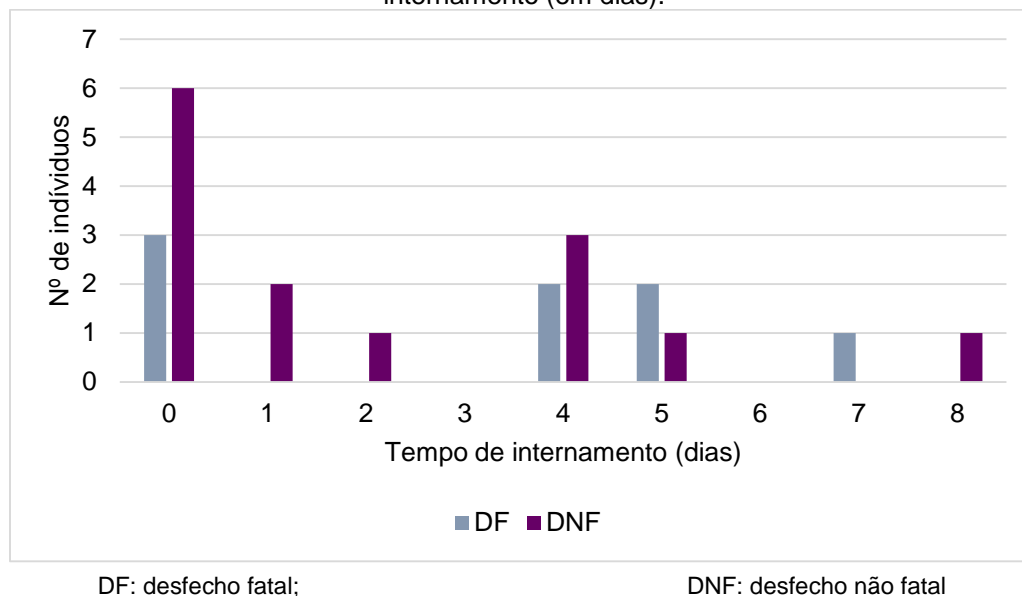


Tabela 19. Estatística descritiva relativa ao tempo de internamento (em dias) dos grupos de desfecho fatal (DF) e não fatal (DNF).

	Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
DF	3,13 (2,75)	4,00	7,00	0
DNF	2,07 (2,53)	1,00	8,00	0
Total	2,46 (2,54)	1,50	8,00	0

DF: Desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal

3.2. Sinais clínicos e exame físico

Os sinais clínicos apresentados pelos indivíduos foram analisados por métodos de estatística descritiva, encontrando-se o número de casos (N) e a percentagem na amostra e consoante os diferentes grupos de desfecho, assim como a análise de associação, representados na Tabela 20.

Os sinais mais frequentes, ordenados por ordem decrescente foram: dor abdominal (17 em 22), vômito ($n=14$, um dos quais apresentava hematótese), letargia ($n=14$), anorexia ($n=9$) e hipertermia ($n=9$). Todos os animais com DF apresentavam letargia e dor abdominal, e nenhum destes apresentou perda de peso. Surgiram ainda indivíduos com diarreia ($n=8$, 2 dos quais com melena, 1 com DF e outro com DNF), desidratação ($n=6$), perda de peso ($n=5$) e icterícia ($n=1$). O único animal que surgiu com icterícia teve um DF. Além dos sinais representados na tabela 20 foram também registados 6 indivíduos com poliúria/polidipsia (2 com DF), dos quais 3 tinham diagnóstico de DM (um destes com DF); e 1 indivíduo com dispneia (com DNF). Ao exame físico foram ainda detetados 10 cães com taquipneia (2 com

DF), 10 com taquicardia (4 com DF), 1 com bradicardia (com DNF) e 5 com hipotermia (3 dos quais tiveram um DF).

A análise de associação entre o desfecho e os sinais clínicos e o exame físico apenas mostrou diferenças estatisticamente significativas em indivíduos que apresentavam letargia (OR>1,00; IC>1,43 ; p=0,01).

Tabela 20. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF que apresentou sinais clínicos compatíveis com pancreatite e análise de associação entre o desfecho e estes, pelo teste exato de Fisher.

Sinais	N (%)			Análise de associação		
	DF	DNF	Total	P	OR	IC
Anorexia	4 (50,0%)	5 (35,7%)	9 (40,9%)	0,66	1,75	0,22-14,63
Vômito	5 (62,5%)	9 (64,3%)	14 (63,6%)	1	0,93	0,11-8,62
Letargia	8 (100%)	6 (42,8%)	14 (63,6%)	0,01	Inf	>1,43
Diarreia	3 (37,5%)	5 (35,7%)	8 (36,4%)	1	1,08	0,12-8,88
Perda de peso	0	5 (35,7%)	5 (22,7%)	0,12	0	0-1,71
Desidratação	4 (50,0%)	2 (16,7%)	6 (27,3%)	0,16	4,57	0,45-70,73
Dor abdominal	8 (100%)	9 (64,3%)	17 (77,3%)	0,12	Inf	>0,59
Hipertermia	2 (25,0%)	7 (50,0%)	9 (40,9%)	0,38	0,35	0,03-2,94
Icterícia	1 (12,5%)	0	1 (4,55%)	0,36	Inf	>0,05

IC: intervalo de confiança; OR: Odds ratio; DF: desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal

3.3. Sinais ecográficos

Os sinais ecográficos apresentados foram analisados por métodos de estatística descritiva, encontrando-se o número de casos, a percentagem na amostra, a inclusão nos grupos de desfecho, assim como a análise de associação, apresentados na Tabela 21. Os sinais ecográficos considerados têm em conta alterações estruturais do pâncreas (alterações de tamanho e ecogenecidade) e sinais de inflamação local (reatividade do mesentério, presença de líquido abdominal livre, hepatomegalia, inflamação intestinal, peritonite e/ou linfadenopatia local).

As alterações estruturais do pâncreas mais frequentes foram a presença de um pâncreas heterogéneo (9 em 20) e o aumento do pâncreas (n=6). Em 6 dos indivíduos não foram detetadas alterações a nível do pâncreas, dos quais apenas 1 teve um DF. A hipoecogenecidade do pâncreas foi descrita em apenas 1 dos indivíduos. Em nenhum se detetou uma redução do tamanho do pâncreas nem hiperecogenecidade deste. Não foram também descritas outras alterações, como presença de lesões anecogénicas ou hipoecogénicas, nem lesões com aparência de massa. A hepatomegalia foi descrita em 8 casos, dos quais 7 apresentavam também outras alterações a nível hepático (nódulos hepáticos e/ou alterações de ecogenecidade). Foi ainda descrita a presença de líquido abdominal livre em 4 animais e inflamação intestinal em 2. Não foram detetadas alterações sugestivas de peritonite nem linfadenopatia local em nenhum dos casos.

A análise de associação entre o desfecho e os sinais ecográficos apenas mostrou diferenças estatisticamente significativas em indivíduos que apresentavam um mesentério hiperecótico (OR>1,00; IC>0,70; p=0,049).

Tabela 21. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF que apresentaram sinais ecográficos compatíveis com pancreatite e análise de associação entre o desfecho e estes sinais, pelo teste exato de Fisher.

Sinais	N (%)			Análise de associação		
	DF	DNF	Total	p	OR	IC
Pâncreas normal	1 (12,5%)	4 (33,3%)	5 (25,0%)	0,60	0,30	0,01-4,11
Pâncreas aumentado	4 (50,0%)	2 (16,7%)	6 (30,0%)	0,16	4,56	0,45-70,73
Pâncreas reduzido	0	0	0	-	-	-
Pâncreas hipoecótico	1 (12,5%)	0	1 (5,0%)	0,40	Inf	>0,03
Pâncreas hiperecótico	0	0	0	-	-	-
Pâncreas heterogéneo	4 (50,0%)	5 (41,7%)	9 (45,0%)	1	1,38	0,16-11,91
Mesentério hiperecótico	3 (37,5%)	0	3 (15,0%)	0,049	Inf	>0,70
Efusão abdominal	2 (25,0%)	2 (16,7%)	4 (20,0%)	1	1,62	0,09-28,19
Hepatomegalia	3 (37,5%)	5 (41,7%)	8 (40,0%)	1	0,85	0,09-7,23
Inflamação intestinal	0	2 (16,7%)	2 (10,0%)	0,49	0	0-8,03
Alterações sugestivas de peritonite	0	0	0	-	-	-
Linfadenopatia local	0	0	0	-	-	-

IC: intervalo de confiança; OR: Odds ratio; DF: Desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal

3.4. Valores de Spec® cPL

A descrição estatística dos valores de Spec® cPL encontra-se representada na Tabela 22. Os valores considerados normais encontram-se em anexo na Tabela 48.

Devido à limitação de alguns dos laboratórios (apenas faziam leitura de valores até 600µg/l), os valores de Spec® cPL foram divididos em classes (Tabela 22). Não foi atribuída uma classe a 2 dos indivíduos, visto que um deles apenas fez um Snap® cPL, o que apenas permitiu concluir que apresentava valores acima de 200µg/l, e o outro indivíduo não tinha registo do valor de Spec® cPL especificado no seu historial clínico, estando apenas referido que o exame tinha sido recebido e que o valor era compatível com pancreatite (ou seja, superior a 400µg/l). Nenhum dos indivíduos deste estudo apresentou valores normais (<200µg/l), 2 apresentaram valores dentro da “zona cinzenta” e 18 apresentaram valores sugestivos de pancreatite.

O cão com o valor mais baixo (248 µg/l) apresentou um DNF e o outro indivíduo com valores de Spec® cPL inferiores a 400µg/l (319µg/l) apresentou um DF.

Todos os animais com valores mais elevados ($>1000\mu\text{g/l}$) apresentaram um DF ($n=4$). Os restantes indivíduos com DF apresentaram valores acima dos $600\mu\text{g/l}$ ($n=3$), tendo dois deles sido submetidos a eutanásia no dia da consulta inicial.

A análise de associação entre o desfecho e classes de valores de Spec® cPL mostrou diferenças estatisticamente significativas entre as diferentes classes e grupos de desfecho ($p=0,049$).

Tabela 22. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF que apresentou os seguintes valores de Spec® cPL.

Spec® cPL	N (%)		
	DF	DNF	Total
$>600\mu\text{g/l}$	7 (87,5%)	5 (41,7%)	12 (60,0%)
$400-600\mu\text{g/l}$	0	6 (50,0%)	6 (30,0%)
$<400\mu\text{g/l}$	1 (12,5%)	1 (8,3%)	2 (10,0%)

DF: Desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal

3.5. Hemograma

A descrição e análise de associação estatística dos dados recolhidos a partir do hemograma encontram-se representadas na Tabela 23 e no Anexo 7 (Tabela 50). Os valores considerados normais encontram-se em anexo na Tabela 48.

Relativamente ao hematócrito, 17 dos 21 indivíduos (81,0%) apresentaram valores dentro dos intervalos de referência e 4 (19,0%) apresentaram valores de hematócrito baixo (Tabela 23). Apenas 1 dos indivíduos com um valor de hematócrito abaixo dos valores de referência teve um DNF, sendo este o valor mais próximo do limite mínimo do intervalo de referência (33,20%). A média de valores do hematócrito da amostra foi de $39,71 \pm 10,64\%$ (Tabela 50). Uma contagem normal de plaquetas foi observada em 16 dos 21 indivíduos (76,2%), enquanto 3 (14,3%) apresentaram trombocitopenia e 2 trombocitose (9,5%). Todos os cães com trombocitopenia tiveram um DF. Dos dois indivíduos que apresentaram trombocitose, apenas um deles teve um DF (Tabela 23). A média de valores da amostra situou-se nas $321,90 \times 10^9 \pm 169,32 \times 10^9/\text{L}$ plaquetas (Tabela 50).

Um valor normal de leucócitos foi observado em 8 dos 21 indivíduos (38,1%), enquanto a leucocitose foi observada em 11 (52,4%) e a leucopenia em 2 (9,5%). Apenas 1 dos cães com leucopenia apresentou um DF (Tabela 23). A média de valores da amostra foi de $18,13 \times 10^9 \pm 11,13 \times 10^9/\text{L}$ leucócitos (Tabela 50).

Um valor normal de neutrófilos foi observado em 6 dos 21 indivíduos (28,6%), enquanto 14 (66,7%) apresentaram neutrofilia e 1 apresentou neutropenia. O único que apresentou neutropenia teve um DF (Tabela 23). A média de valores da amostra foi de $14,51 \times 10^9 \pm 9,43 \times 10^9/\text{L}$ neutrófilos (Tabela 50). Em 5 dos animais (23,8%) que apresentaram neutrofilia foram detetadas alterações tóxicas dos neutrófilos (2 com DNF e 3 com DF).

A análise estatística de associação entre o desfecho e a presença de alterações nestas variáveis mostrou diferenças estatisticamente significativas para a presença de trombocitopenia (OR = inf; IC>0,83; p = 0,03) (Tabela 23).

Tabela 23. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF com presença ou ausência de alterações a nível dos parâmetros de hemograma, e análise de associação entre o desfecho e estes, pelo teste exato de Fisher.

		Normais N (%)	Elevados N (%)	Diminuídos N (%)	Análise de associação		
					P	OR	IC
Hematócrito (%)	DF	5 (62,5%)	0	3 (37,5%)	Diminuídos	0,25	6,48
	DNF	12 (92,3%)	0	1 (7,7%)			
	Total	17 (81,0%)	0	4 (19%)			
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	DF	4 (50,0%)	1 (12,5%)	3 (37,5)	Elevados	0,49	2,79
	DNF	12 (92,3%)	1 (7,7%)	0	Diminuídos	0,03	Inf
	Total	16 (76,2%)	2 (9,5%)	3 (14,3%)			
Leucócitos (x10 ⁹ /L)	DF	1 (12,5%)	6 (75,0%)	1 (12,5%)	Elevados	0,15	7,49
	DNF	7 (53,9%)	5 (38,4%)	1 (7,7%)	Diminuídos	0,38	5,29
	Total	8 (38,1%)	11 (52,4%)	2 (9,5%)			
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	DF	0	7 (87,5%)	1 (12,5%)	Elevados	0,05	inf
	DNF	6 (46,1%)	7 (53,8%)	0	Diminuídos	0,14	Inf
	Total	6 (28,6%)	14 (66,7%)	1 (4,8%)			

IC: intervalo de confiança; OR: Odds ratio; DF: Desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal

3.6. Equilíbrio ácido-base

A descrição estatística dos dados recolhidos acerca do equilíbrio ácido-base, assim como a análise de associação entre as alterações do equilíbrio ácido-base e o desfecho encontram-se representadas na Tabela 24.

Todos os indivíduos da amostra mostraram algum tipo de alteração do equilíbrio ácido-base, tendo a mais frequente sido a alcalose respiratória (53,0%). Houve 1 a apresentar concomitantemente alcalose respiratória e metabólica.

A análise de associação entre o desfecho e o estado ácido-base dos indivíduos não evidenciou diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 24. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF que apresentou alterações do equilíbrio ácido-base e análise de associação entre o desfecho e estas, pelo teste exato de Fisher.

Alterações ácido-base	N			Análise de associação		
	DF	DNF	Total	p	OR	IC
Acidose metabólica	2 (40,0%)	1 (12,5%)	3 (23,1%)	0,50	0,24	0,003-6,390
Acidose respiratória	0	1 (12,5%)	1 (7,7%)	1,00	0,60	0,006-55,935
Alcalose metabólica	1 (20,0%)	0	1 (7,7%)	1,00	Inf	>0,016
Alcalose respiratória	2 (40,0%)	5 (62,5%)	7 (53,8%)	0,29	3,95	0,251-87,432
Alterações mistas	0	1 (12,5%)	1 (7,7%)	-	-	-
Normal	0	0	0	-	-	-

IC: intervalo de confiança; OR: *Odds ratio*; DF: Desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal

3.7. Bioquímicas

A descrição e análise de associação estatística dos dados recolhidos a partir das análises bioquímicas encontra-se representada nas Tabela 25 a 29, e em anexo nas Tabela 51 a 55. Os valores considerados normais encontram-se no Anexo 5 (Tabela 48).

Relativamente à creatinina, apenas 2 dos 22 (9,1%) indivíduos apresentaram valores acima do limite de referência, tendo ambos tido um DF (Tabela 25). A média de valores da amostra foi de $117,29 \pm 234,23 \mu\text{mol/L}$ (Tabela 51).

A análise estatística de associação entre o desfecho e a presença de alterações nos valores de creatinina não evidenciou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de desfecho (Tabela 25).

Tabela 25. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF com presença ou ausência de alterações a nível dos valores de creatinina, e análise de associação entre o desfecho e estes, pelo teste exato de Fisher.

		Normais N (%)	Elevados N (%)	Diminuídos N (%)	Análise de associação		
					p	OR	IC
Creatinina ($\mu\text{mol/L}$)	DF	6 (75,0%)	2 (25,0%)	0	Elevados	0,12	inf >0,35
	DNF	14 (100%)	0 (0)	0			
	Total	20 (90,9%)	2 (9,1%)	0			

IC: intervalo de confiança; OR: *Odds ratio*; DF: Desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal

Os valores de proteínas totais apresentaram-se dentro do intervalo de referência em 6 dos 22 (27,3%) animais, enquanto 12 (54,5%) apresentaram hipoproteïnemia e 4 (18,2%) apresentaram hiperproteïnemia (Tabela 26). A média de valores da amostra foi de $62,61 \pm 10,35 \text{g/L}$, e tanto o valor mínimo (38,00g/L) como o máximo (86,90g/L) foram detetados em cães com um DNF (Tabela 52).

Os valores de albumina estavam dentro do intervalo de referência em 6 dos 22 (27,3%) indivíduos, tendo os restantes 16 (72,7%) apresentado hipoalbuminemia (Tabela 26). A média de valores da amostra foi de $28,80 \pm 4,43 \text{g/L}$ e o valor mínimo (18,00g/L) foi registado no mesmo cão que apresentou o valor mínimo de proteínas totais (Tabela 52).

A análise estatística de associação entre o desfecho e a presença de alterações nos valores de proteínas totais e de albumina não evidenciou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de desfecho (Tabela 26).

Tabela 26. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF com presença ou ausência de alterações a nível dos valores de proteínas totais e de albumina, e análise de associação entre o desfecho e estes, pelo teste exato de Fisher.

		Normais	Elevados	Díminuídos	Análise de associação			
		N (%)	N (%)	N (%)	P	OR	IC	
Proteínas Totais (g/L)	DF	1 (12,5%)	1 (12,5%)	6 (75,0%)	Elevados	1,00	1,58	0,02-156,38
	DNF	5 (35,7%)	3 (21,4%)	6 (42,8%)	Diminuídos	0,32	4,58	0,35-274,62
	Total	6 (27,3%)	4 (18,2%)	12 (54,5%)				
Albumina (g/L)	DF	1 (12,5%)	0	7 (87,5%)	Diminuídos	1,00	1,19	0,12-17,00
	DNF	5 (35,7%)	0	9 (64,3%)				
	Total	6 (27,3%)	0	16 (72,7%)				

IC: Intervalo de confiança; OR: *Odds ratio*; DF: Desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal

Os valores de sódio estavam normais em 15 dos 21 (71,4%) indivíduos, enquanto os restantes 6 (28,6%) apresentavam hipernatremia (Tabela 27). A média dos valores da amostra foi de $146,09 \pm 5,50$ mmol/L (Tabela 53).

Os valores de potássio estavam normais em 11 dos 21 (52,3%) indivíduos, enquanto 9 (42,9%) apresentaram hipercalemia e 1 (4,8%) apresentou hipocalemia. Apenas 1 dos indivíduos com hipercalemia apresentou um DF, e o único com hipocalemia apresentou um DF (Tabela 27). A média de valores da amostra foi de $4,50 \pm 0,66$ mmol/L (Tabela 53).

Os valores de cloro estavam normais em 11 dos 21 (52,3%) cães, enquanto 5 (23,8%) apresentaram hipocloremia, e os restantes 5 (23,8%) hiperclorémia. Três dos indivíduos com hipocloremia e 3 dos indivíduos com hiperclorémia apresentaram um DF (Tabela 27). A média de valores da amostra foi de $105,90 \pm 17,47$ mmol/L (Tabela 53).

Os valores de cálcio estavam normais em 10 dos 21 (47,6%) animais, enquanto 6 (28,6%) apresentaram hipercalcemia e 5 (23,8%) hipocalcemia (Tabela 27). A média de valores da amostra foi de $2,45 \pm 0,39$ mmol/L (Tabela 54).

Os valores de fosfato estavam normais em 9 dos 21 (42,9%) indivíduos, enquanto 2 (9,5%) apresentaram hipofosfatemia e 10 (47,6%) hiperfosfatemia. Um dos cães com hipofosfatemia apresentou um DF (Tabela 27). A média de valores da amostra foi de $1,26 \pm 0,60$ mmol/L (Tabela 54).

No geral, os animais deste estudo apresentaram entre 0 a 4 alterações eletrolíticas, tendo-se verificado que os indivíduos com DF tiveram em média uma maior quantidade de alterações eletrolíticas (Tabela 28). A análise estatística de associação entre o desfecho e a presença de alterações nestas variáveis não evidenciou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de desfecho (Tabela 27). Também a análise estatística de associação entre o

desfecho e o número de alterações eletrolíticas presentes não evidenciou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos ($W=60,5$; $p = 0,55$).

Tabela 27. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF com presença ou ausência de alterações a nível dos valores de sódio, potássio, cloro, cálcio e fosfato, e análise de associação entre o desfecho e estes, pelo teste exato de Fisher.

		Normais N (%)	Elevados N (%)	Diminuídos N (%)	Análise de associação		
					P	OR	IC
Sódio (mmol/L)	DF	5 (62,5%)	3 (37,5%)	0	Elevados	0,63	1,93
	DNF	10 (76,9%)	3 (23,1%)	0			
	Total	15 (71,5%)	6 (28,5%)	0			
Potássio (mmol/L)	DF	6 (75,0%)	1 (12,5%)	1 (12,5%)	Elevados	0,07	0,12
	DNF	5 (38,5%)	8 (61,5%)	0	Diminuídos	1,00	Inf
	Total	11 (52,4%)	9 (42,9%)	1 (4,8%)			
Cloro (mmol/L)	DF	2 (25,0%)	3 (37,5%)	3 (37,5%)	Elevados	0,25	5,82
	DNF	9 (69,2%)	2 (15,4%)	2 (15,4%)	Diminuídos	0,25	5,82
	Total	11 (52,4%)	5 (23,8%)	5 (23,8%)			
Cálcio (mmol/L)	DF	3 (37,5%)	2 (25%)	3 (37,5%)	Elevados	1,00	1,16
	DNF	7 (53,9%)	4 (30,7%)	2 (15,4%)	Diminuídos	0,33	3,20
	Total	10 (47,6%)	6 (28,6%)	5 (23,8%)			
Fosfato (mmol/L)	DF	3 (37,5%)	4 (50%)	1 (12,5%)	Elevados	1,00	1,31
	DNF	6 (46,1%)	6 (46,1%)	1 (7,8%)	Diminuídos	1,00	1,87
	Total	9 (42,9%)	10 (47,6%)	2 (9,5%)			

IC: intervalo de confiança; OR: Odds ratio; DF: Desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal

Tabela 28. Descrição estatística do número de alterações eletrolíticas dos grupos de DF e DNF

		Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
Alt. eletrolíticas (nº)	DF	2,50 (1,07)	3,00	4,00	1,00
	DNF	2,15 (1,28)	2,00	4,00	0
	Total	2,29 (1,19)	2,00	4,00	0

DF: Desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal

Os valores de ALT estavam normais em apenas 6 dos 22 (27,3%) indivíduos, enquanto 15 (68,2%) apresentaram valores elevados e 1 (4,5%) apresentou um valor abaixo dos valores de referência (o qual teve um DF) (Tabela 29). A média de valores da amostra foi de $160,21 \pm 174,47$ UI/L (Tabela 55).

Os valores de FAS encontravam-se normais em 5 dos 22 (22,7%) animais, enquanto 17 (77,3%) apresentaram valores elevados (Tabela 29). A média de valores da amostra foi de $1597,28 \pm 3082,81$ UI/L (Tabela 55).

Os valores de GGT estavam normais em 17 dos 21 (81,0%) cães, enquanto 4 (19,0%) apresentaram valores elevados (Tabela 29). A média dos valores da amostra foi de $42,85 \pm 109,71$ UI/L (Tabela 55).

Os valores de bilirrubina total estavam normais em 18 dos 21 (85,7%) dos indivíduos, enquanto 3 (14,3%) apresentaram hiperbilirrubinemia. Apenas 1 dos indivíduos que apresentaram hiperbilirrubinemia teve um DF (Tabela 29). A média de valores da amostra foi de $7,82 \pm 9,86 \mu\text{g/L}$ (Tabela 55).

Os valores de triglicéridos estavam normais em 8 dos 19 (42,1%) animais, enquanto 11 apresentaram hipertrigliceridemia (Tabela 29). A média dos valores da amostra foi de $2,54 \pm 3,23 \text{mmol/L}$ (Tabela 55).

Apenas 2 dos 19 (10,5%) dos cães apresentaram valores normais de glicemia, enquanto 17 (89,5%) apresentaram hiperglicemia. Desses 17, apenas 5 tinham diagnóstico de DM, estando 2 deles em cetoacidose diabética. Ambos os indivíduos com valores normais de glicemia tiveram um DNF (Tabela 29). A média de valores da amostra foi de $10,03 \pm 8,43 \text{mmol/L}$ (Tabela 55).

A análise estatística de associação entre o desfecho e a presença de alterações nestas variáveis não evidenciou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de desfecho (Tabela 29).

Tabela 29. Número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos nos grupos de DF e DNF com presença ou ausência de alterações a nível dos valores de ALT, FAS, GGT, bilirrubina total, triglicéridos e glucose, e análise de associação entre o desfecho e estes, pelo teste exato de Fisher.

		Normais N (%)	Elevados N (%)	Diminuídos N (%)	Análise de associação			
					p	OR	IC	
ALT (UI/L)	DF	2 (25,0%)	5 (62,5%)	1 (12,5%)	Elevados	1,00	1,00	0,10-14,69
	DNF	4 (28,6%)	10 (71,4%)	0	Diminuídos	0,43	Inf	>0,03
	Total	6 (27,3%)	15 (68,2%)	1 (4,5%)				
FAS (UI/L)	DF	2 (25,0%)	6 (75,0%)	0	Elevados	1,00	0,83	0,07-12,51
	DNF	3 (21,4%)	11 (78,6%)	0				
	Total	5 (22,7%)	17 (77,3%)	0				
GGT (UI/L)	DF	6 (85,7%)	1 (14,3%)	0	Elevados	1,00	0,63	0,01-10,01
	DNF	11 (78,6%)	3 (21,4%)	0				
	Total	17 (81,0%)	4 (19,0%)	0				
Bilirrubina total ($\mu\text{g/L}$)	DF	7 (87,5%)	1 (12,5%)	0	Elevados	1,00	0,80	0,01-18,11
	DNF	11 (84,6%)	2 (15,4%)	0				
	Total	18 (85,7%)	3 (14,3%)	0				
Triglicéridos (mmol/L)	DF	3 (42,9%)	4 (57,1%)	0	Elevados	1,00	0,96	0,10-9,67
	DNF	5 (41,7%)	7 (58,3%)	0				
	Total	8 (42,1%)	11 (57,9%)	0				
Glucose (mmol/L)	DF	0 (0)	7 (100%)	0	Elevados	0,51	Inf	>0,11
	DNF	2 (16,7%)	10 (83,3%)	0				
	Total	2 (10,5%)	17 (89,5%)	0				

IC: intervalo de confiança; OR: Odds ratio; DF: Desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal

3.8. Número de alterações hematológicas

Para cada indivíduo foi contabilizado o número de alterações hematológicas presentes.

A distribuição do número de alterações hematológicas apresenta-se ilustrada no Gráfico 6, e a estatística descritiva na Tabela 30. No geral, os animais apresentam uma média de $8,55 \pm 3,16$ alterações hematológicas. O cão com menor número de alterações ($n=2$) não apresentava doenças concomitantes e teve um DNF, não necessitando de internamento. O indivíduo com maior número de alterações ($n=14$) tinha uma doença concomitante de caráter neoplásico e foi submetido a eutanásia na primeira consulta. Em média, os indivíduos com um DF apresentaram um maior número de alterações hematológicas ($10,38 \pm 2,72$), em comparação com os que tiveram um DNF ($7,50 \pm 2,98$). A análise estatística de associação entre o desfecho e o número de alterações hematológicas evidenciou diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos de desfecho ($t=2,30$; $df=15,87$; $0,23 < IC < 5,53$ $p=0,03$).

Gráfico 6. Distribuição do número de indivíduos dos grupos de DF e DNF consoante o número de alterações hematológicas

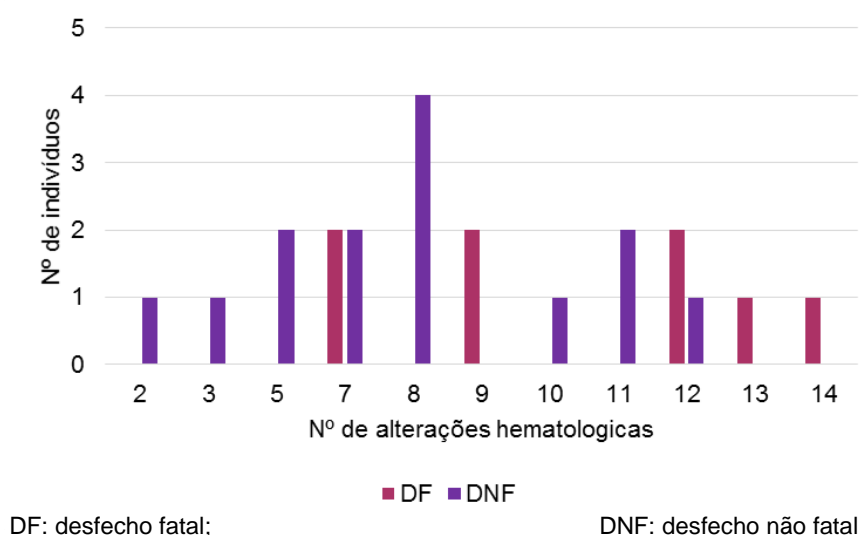


Tabela 30. Descrição estatística do número de alterações hematológicas dos grupos de DF e DNF

		Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
Nº de alterações hematológicas	DF	10,38 (2,72)	10,50	14,00	7,00
	DNF	7,50 (2,98)	8,00	12,00	2,00
	Total	8,55 (3,16)	8,00	14,00	2,00

DF: Desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal

3.9. Atribuição de *organ score*

Como referido, o estudo de Ruaux & Atwell (1998) serviu de base para a atribuição de uma classificação de *organ score* a cada indivíduo (Anexo 3). A distribuição de frequências de cada *organ score* encontra-se representada no Gráfico 7 e na Tabela 31.

Um grande número de animais apresentou um *organ score* igual a 1 (42,1%), tendo a maioria tido um DF (62,5% dos animais com este *score*). O número de indivíduos com *score* 0 foi ligeiramente inferior, e nos restantes grupos notou-se uma tendência para a redução do número de casos conforme a gravidade destes foi aumentando. Já a mortalidade (DF) variou entre grupos, com uma percentagem de indivíduos com DF relativamente baixa no grupo com um *organ score* 0 (16,7%), e com o único indivíduo com um *organ score* 4 a apresentar um DF. O número de indivíduos com *organ score* de 2 e 3 foi também reduzido, e nenhum destes teve um DF. A taxa de mortalidade geral deste estudo foi de 36,0%. A classificação média de indivíduos com um DF (1,29) foi superior à dos indivíduos com DNF (1,00) (Tabela 32), mas a análise estatística de associação entre o desfecho e o *organ score* não evidenciou diferenças estatisticamente significativas ($W=47$; $p=0,69$).

Gráfico 7. Distribuição da frequência de casos (colunas) e taxa de mortalidade (pontos), pelos diferentes grupos de classificação pelo *organ score*

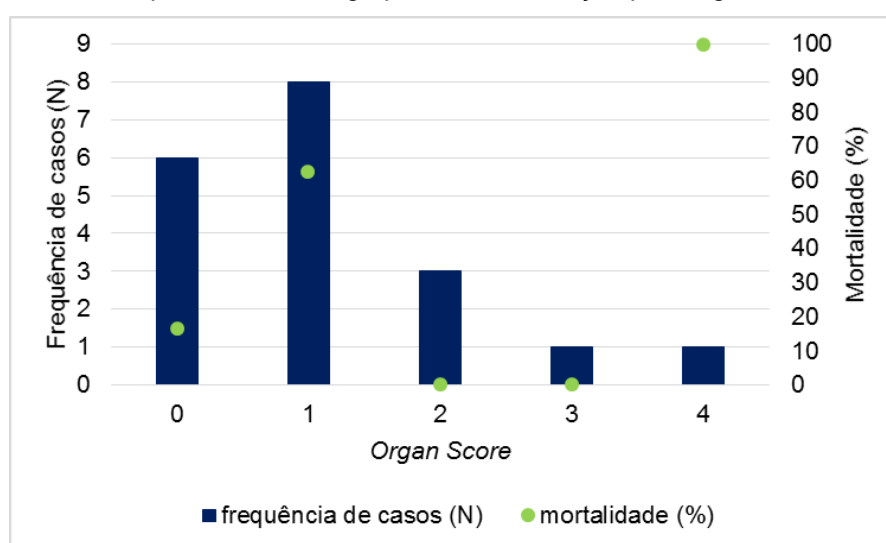


Tabela 31. Distribuição do número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos em cada grupo de classificação (obtida através do *organ score*) que apresentou um DF ou DNF

Organ score	N (%)		
	DF	DNF	Total
0	1 (16,7%)	5 (83,3%)	6 (31,6%)
1	5 (62,5%)	3 (37,5%)	8 (42,1%)
2	0	3 (100%)	3 (15,7%)
3	0	1 (5,3%)	1 (5,3%)
4	1 (100%)	0	1 (5,3%)

DF: Desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal

Tabela 32. Descrição estatística das classificações atribuídas através do *organ score* dos grupos de DF e DNF

		Média (desvio padrão)	Mediana	Mínimo	Máximo
Classificações de <i>Organ score</i>	DF	1,29 (1,25)	1,00	0	4,00
	DNF	1,00 (1,05)	1,00	0	3,00
	Total	1,11 (1,10)	1,00	0	4,00

DF: Desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal

Relativamente à necessidade e tempo de internamento, dos 6 indivíduos com *organ score* de 0, apenas 2 necessitaram de internamento, e 1 foi submetido a eutanásia após a primeira consulta. Dos 8 cães com um *organ score* de 1, verificou-se que 1 não necessitou de internamento e outro foi submetido a eutanásia após a primeira consulta. Todos os indivíduos com um *organ score* de 2 ou superior necessitaram de internamento. O Gráfico 8 e a Tabela 33 mostram também que, no geral, com o aumento do *organ score* o tempo de internamento vai aumentando (ainda que a interpretação seja dificultada pelo fato de apenas existir 1 indivíduo com um *organ score* de 3 e 1 de 4). A análise estatística de associação entre os dias de internamento e os diferentes grupos de *organ score* não evidenciou diferenças estatisticamente significativas ($S=775,60$; $p=0,32$; $p=0,18$).

Gráfico 8. Distribuição ordenada do tempo de internamento (em dias) das diferentes classificações atribuídas pelo *organ score*

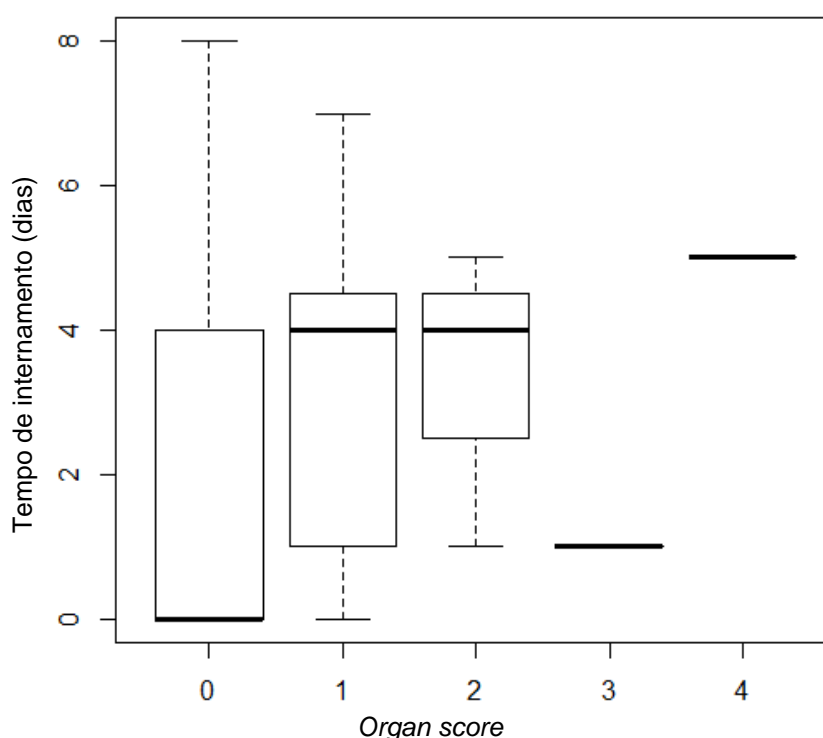


Tabela 33. Descrição estatística do tempo de internamento (em dias) das diferentes classificações atribuídas pelo *organ score*

		Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
Organ score	0	2,00 (3,35)	0	8,00	0
	1	3,25 (2,43)	4,00	7,00	0
	2	3,33 (2,08)	4,00	5,00	1,00
	3	1,00 (-)	1,00	1,00	1,00
	4	5,00 (-)	5,00	5,00	5,00

3.10. Atribuição de *clinical severity index*

Com base no estudo de Mansfield, James & Robertson (2008) (Anexo 4) foram avaliados vários sistemas orgânicos, e atribuída uma classificação a cada indivíduo.

A distribuição de frequências de classificação de cada sistema corporal, bem como a sua análise de associação com o desfecho encontra-se representada em anexo, na Tabela 56.

Relativamente aos sistemas endócrino, hepático, renal, hematopoiético e respiratório, bem como à integridade intestinal e às pressões hidrostática e oncótica (Tabela 56), a maioria dos indivíduos apresentou uma classificação igual a zero, tanto na amostra (77,3%; 59,1%; 90,9%; 63,4%; 68,2%; 59,1% e 81,8% respetivamente), como em ambos os grupos de desfecho. Ainda assim, foram registados animais com classificações mais elevadas em cada sistema, mas com tendência para uma diminuição do número à medida que a classificação foi aumentando. Como já referido, não foram registadas complicações locais nem alterações do sistema cardíaco.

De acordo com a análise de associação estatística, apenas o sistema hepático apresentou uma associação estatisticamente significativa com o desfecho ($w=29,5$; $p=0,04$) (Tabela 56). A cada indivíduo foi atribuída uma classificação final. Os resultados obtidos encontram-se representados na Tabela 34 e Gráfico 9.

Ainda que a classificação máxima possível fosse de 10, a máxima obtida neste estudo foi 5. A maioria dos indivíduos apresentou uma classificação igual a 1 (36,4%), com uma tendência para o número de indivíduos ir diminuindo à medida que a classificação vai aumentando (com exceção da classificação igual a 0, que apresentou um número de indivíduos ligeiramente inferior aos com classificação igual a 1). Já a mortalidade foi bastante variável, sendo de 100% para indivíduos com uma classificação igual a 5 e de 33,3% para indivíduos com uma classificação igual a 0. Contudo, nos restantes grupos não existe um aumento progressivo desta mortalidade, sendo esta igual a 12,5%, 75,0%, 50,0% e 0 para os grupos com classificação 1, 2, 3 e 4, respetivamente.

De acordo com a análise estatística de associação entre o desfecho e o *Clinical severity index*, a classificação média de indivíduos com um DF (1,88) não se mostrou significativamente diferente da classificação média de indivíduos com um DNF (1,14) ($t=1,11$; $df=11,13$; $p=0,29$).

Gráfico 9. Distribuição da frequência de casos (colunas) e taxa de mortalidade (pontos) pelos diferentes grupos de classificação pelo *clinical severity index*.

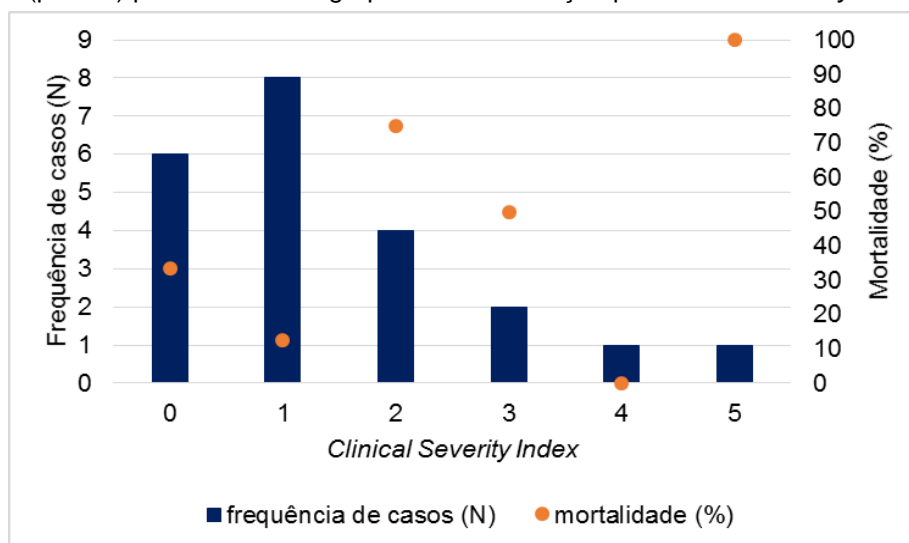


Tabela 34. Distribuição do número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos em cada grupo de classificação (obtida através do *clinical severity index*) que apresentou um desfecho fatal (DF) ou não fatal (DNF)

Classificação	N (%)		
	DF	DNF	Total
0	2 (33,3%)	4 (66,7%)	6 (27,3%)
1	1 (12,5%)	7 (87,5%)	8 (36,4%)
2	3 (75,0%)	1 (25,0%)	4 (18,2%)
3	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (9,1%)
4	0	1 (100%)	1 (4,6%)
5	1 (100%)	0	1 (4,6%)

DF: Desfecho fatal; DNF: Desfecho não fatal

Relativamente à necessidade e tempo de internamento, dos indivíduos com uma classificação igual a 0, apenas 2 não necessitaram de internamento e tiveram um DNF. Um dos indivíduos foi submetido a eutanásia após a primeira consulta e 3 deles necessitaram de hospitalização (1 deles com 1 dia de internamento e 2 com 4 dias, tendo 1 um DF). Dos indivíduos com uma classificação igual a 1, 3 não necessitaram de internamento e outro foi submetido a eutanásia após a primeira consulta, os restantes 4 necessitaram de internamento (entre 1 a 8 dias), mas nenhum deles teve um DF. Todos os cães com uma classificação igual a 2 necessitaram de internamento (entre 2 a 5 dias), com exceção de 1, que foi submetido a eutanásia após a primeira consulta. Dos 2 indivíduos com classificação igual a 3, aquele que apresentou um DNF não necessitou de internamento, enquanto o indivíduo com DF teve um período de internamento de 7 dias. Os animais com as classificações de 4 e de 5 tiveram um período de internamento de 5 e 4 dias, respetivamente. O Gráfico 10 e a Tabela 35 mostram também que, no geral, com o aumento da classificação o tempo médio de internamento vai aumentando, com exceção dos dois últimos grupos, em que o tempo de internamento foi superior para o indivíduo com classificação igual a 4, quando em comparação com aquele que

obteve uma classificação de 5 (ainda que a interpretação seja dificultada pelo fato de apenas existir 1 indivíduo com uma classificação de 4 e 1 de 5).

Apesar destes resultados, a análise estatística de associação entre os dias de internamento e os diferentes grupos de classificação do *clinical severity index* não evidenciou diferenças estatisticamente significativas ($S=1132,4$; $p=0,36$; $p=0,10$).

Gráfico 10. Distribuição ordenada do tempo de internamento (em dias) das diferentes classificações atribuídas pelo *clinical severity index*

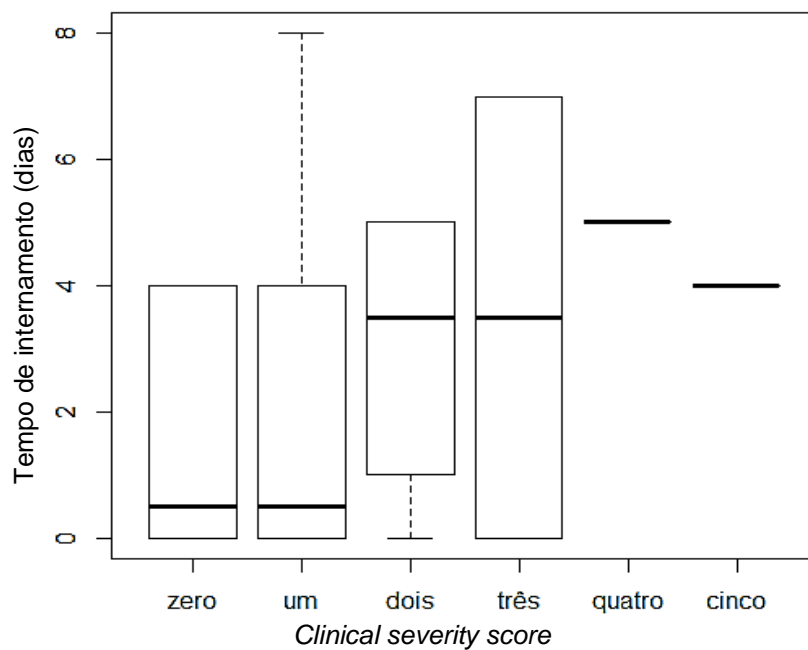


Tabela 35. Descrição estatística do tempo de internamento (em dias) das diferentes classificações atribuídas pelo *clinical severity index*

		Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
Clinical Severity index	0	1,50 (1,98)	0,50	4	0
	1	2,13 (2,95)	0,50	8	0
	2	3,00 (2,45)	3,50	5	0
	3	3,50 (4,95)	3,50	7	0
	4	5,00 (-)	5,00	5	5
	5	4,00 (-)	4,00	4	4

Relativamente à correlação entre os dois sistemas de classificação da gravidade em indivíduos com PA avaliados (Tabela 36), foram observadas algumas diferenças. É o caso de um dos indivíduos que teve um *organ score* igual a 0 e um *clinical severity index* igual 3; um dos indivíduos que teve um *organ score* igual a 1 e um *clinical severity index* igual a 3; um dos indivíduos que teve um *organ score* igual a 1 e um *clinical severity index* igual a 5; um dos indivíduos que teve um *organ score* igual a 2 e um *clinical severity index* igual a 4; um dos indivíduos que teve um *organ score* igual a 3 e um *clinical severity index* igual a 0; e um dos indivíduos que teve um *organ score* igual a 4 e um *clinical severity index* igual a 2. Destes, os indivíduos com um *organ score* de 1 e 4 (*clinical severity index* iguais a 5, 3 e 2,

respetivamente) tiveram um DF, enquanto os indivíduos com um *organ score* de 3, 2 e 0 (*clinical severity index* iguais a 0, 4 e 3, respetivamente) tiveram um DNF.

A análise estatística de correlação entre ambos os sistemas de classificação de gravidade mostra que não existe associação entre estes ($S=992,09$; $p=0,13$; $p=0,60$).

Tabela 36. Correlação das classificações obtidas através do uso do *organ score* e do *clinical severity index* para indivíduos com PA. Os valores representam o número de indivíduos com uma dada combinação de classificações.

		Clinical Severity Index						
		0	1	2	3	4	5	
Organ Score	0	1	4	0	1	0	0	
	1	1	2	3	1	0	1	
	2	0	2	0	0	1	0	
	3	1	0	0	0	0	0	
	4	0	0	1	0	0	0	

4. Discussão de resultados

Os resultados deste estudo sugerem que a presença de letargia, mesentério reativo, trombocitopenia e valores mais elevados de Spec[®] cPL se encontraram associados a um mau prognóstico. Também animais com um maior número de alterações hematológicas apresentaram com mais frequência um desfecho fatal.

Ainda assim, antes de analisar e discutir os resultados obtidos, há que ter em consideração que este estudo apresentou algumas limitações, nomeadamente o número limitado de casos da amostra; o fato de se tratar de um estudo retrospectivo, e por isso ter de depender dos registos clínicos existentes, que muitas vezes não apresentavam todos os dados necessários para a elaboração de um estudo completo, assim como a realização do exame físico e ecográfico por diferentes clínicos; nem todos os exames complementares foram realizados na altura da admissão; o fato dos dados terem sido recolhidos num centro de referência significa que todos os animais vinham já de outros centros médico-veterinários, encontrando-se por isso em diferentes estados de evolução da doença e podendo já ter sido submetidos a diferentes terapêuticas quando foram avaliados pela primeira vez; também o fato de se tratar de um centro de referência pode causar um enviesamento na amostra, na medida que apenas casos mais graves foram referenciados; a ausência de confirmação do diagnóstico definitivo por análise histopatológica e da classificação da pancreatite em aguda ou crónica; e a utilização de métodos estatísticos de análise univariada.

4.1. Gênero, idade, raça, peso, doenças concomitantes e tempo de internamento

Relativamente ao género, a amostra apresenta um número superior de machos. Como referido, existe controvérsia acerca da predisposição relativamente ao género, com relatos a indicarem que não existe predisposição e outros a defenderem uma predisposição de machos inteiros (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010) e castrados (Lem, Fosgate, Norby, & Steiner, 2008; den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). Neste estudo a maioria dos animais são machos e fêmeas esterilizados, o que ser o reflexo de uma crescente sensibilização por parte dos donos acerca dos benefícios da esterilização dos seus animais e não de uma verdadeira predisposição. Quanto ao desfecho, o grupo com DF não apresentou predomínio de machos ou fêmeas. Já o grupo DNF apresentava um maior número de machos e apenas surgiram fêmeas inteiras no grupo com DF, tendo-se observado machos inteiro e castrados, e fêmeas esterilizadas em ambos os grupos. Assim, o desfecho não parece ser afetado pelo género dos indivíduos em estudo.

Relativamente à idade, mais de 60,0% dos animais apresentaram uma idade igual ou superior a 6 anos e apenas 9,1% apresentaram menos de 5 anos de idade, o que vai de encontro ao já referido, que a pancreatite, tanto crónica como aguda, é uma doença que afeta principalmente cães de meia-idade a geriátricos (Hess, Kass, Shofer, van Winkle, & Washabau, 1999; Watson, 2012). Relativamente ao desfecho, a média de idades de indivíduos com DF (7,88 anos) foi inferior às dos com DNF (8,93 anos), apesar de os dois cães que apresentavam menos de 5 anos de idade terem tido um DNF. Estes resultados estão de acordo com os obtidos num estudo de Hess, et al. (1999), em que cães com 5 ou mais anos tinham maior probabilidade de ter PA fatal do que cães com menos de 5 anos. Ainda assim, neste estudo as diferenças de idades entre grupos não foram consideradas estatisticamente significativas, pelo que parece não haver um maior risco de um DF em indivíduos mais novos.

Quanto à raça, os resultados deste estudo mostram alguma concordância com o descrito na literatura, em que as predisposições ráticas para o desenvolvimento de pancreatite parecem incluir as raças *Terrier* (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), que representam 40,9% dos indivíduos desta amostra e as raças *Cavalier King Charles Spaniel* e *English Cocker Spaniel* (Watson, 2012), que incluem 22,7% dos cães incluídos neste estudo. Dos animais que foram submetidos a eutanásia, a maioria (62,5%) pertencia a uma raça de *Terrier*, o que pode refletir a predisposição destas raças em particular para o desenvolvimento de PA, geralmente associada a uma mortalidade mais elevada (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

Em relação ao peso vivo, de acordo com os padrões de raça, 54,5% dos indivíduos apresentavam excesso de peso. Estes valores estão de acordo com os achados de Lem, Fosgate Norby & Steiner (2008), que afirmam que cães obesos têm maior probabilidade de apresentar pancreatite do que cães de peso normal ou baixo. Contudo, relativamente ao desfecho, o excesso de peso não mostrou ser um fator de risco na amostra estudada.

No que diz respeito a doenças concomitantes, a maioria dos indivíduos apresentou apenas uma doença concomitante (50,0%). Animais com DF apresentaram entre nenhuma (4,5%) até 3 doenças concomitantes (4,5%), onde se incluíram afeções cardíacas, neoplasias GI, DM, anemia hemolítica imunomediada, doença renal crônica, diarreia, neoplasia renal e dor na coluna vertebral. Estes resultados podem ser explicados pelo fato de a maioria destas doenças predispor o indivíduo a complicações sistêmicas, como azotemia, icterícia, hiperglicemia, leucocitose, choque, trombocitopenia (Xenoulis, 2015), hipoproteinemia, acidose e diminuição do hematócrito (Simpson, 2012), que são considerados indicadores de doença pancreática grave e de mau prognóstico (Xenoulis, 2015). Além disto, Mansfield, James & Robertson (2008) identificaram que a presença de alterações cardíacas e uma fraca saúde intestinal como indicadores de mau prognóstico. Todos os indivíduos que apresentaram anemia hemolítica, doença renal crônica, diarreia e neoplasia renal tiveram um DF, o que enfatiza as repercussões das alterações provocadas por estas doenças no prognóstico da pancreatite. Ainda assim, dos 4 indivíduos com alterações cardíacas, apenas 1 deles teve um DF, sendo que a este tinha ainda sido diagnosticada uma anemia hemolítica imunomediada e DM. Também outros animais com DNF apresentaram doenças que poderiam predispor para um mau prognóstico, como é o caso de DM, cetoacidose diabética, neoplasia GI, gastroenterite hemorrágica e IBD. Houve ainda um animal com um DF que não apresentou qualquer doença concomitante. Assim, além da análise estatística não ter evidenciado que a presença de doenças concomitantes seja um fator de mau prognóstico, também é preciso cautela ao analisar as doenças concomitantes presentes, visto que neste estudo os resultados obtidos apresentam algumas contradições (animais com conhecidos fatores de prognóstico negativo que sobreviveram e vice-versa).

Dado que 3 indivíduos apresentaram episódios anteriores de pancreatite, pode sugerir-se que se tratem de indivíduos com PC que tiveram um episódio de agudização da mesma (Jensen & Chan, 2014). Um destes animais teve um DF. O indivíduo com DF apresentava concomitantemente anemia hemolítica e trombocitopenia imunomediadas. Consequentemente, apresentava um valor de hematócrito e número de plaquetas muito baixos, além de outras alterações como hipotermia, sinais de choque, leucocitose, hipoproteinemia, hipertrigliceridemia e hiperglicemia, que agravavam o seu prognóstico.

Relativamente aos tempos de internamento, já foi referido que indivíduos com DF apresentaram, em média, um maior tempo de internamento (3,13 dias) do que os que tiveram um DNF (2,07 dias). Dos indivíduos que não foram internados e que tiveram um DF (n=3), ou seja, que foram sujeitos a eutanásia na primeira consulta, todos apresentavam concomitantemente uma doença de caráter neoplásico. A presença destas doenças concomitantes pode explicar o porquê deste desfecho num período de tempo tão curto, visto que vão agravar o prognóstico. O internamento não foi necessário em 42,8% dos animais (n=6) com DNF, que apresentavam na sua maioria (83,0%) menos de duas doenças

concomitantes e obtiveram classificações de *organ score* entre 0 e 1, o que parece refletir formas mais ligeiras da doença. O cão que necessitou de um maior tempo de internamento apresentava quatro doenças concomitantes (doença do neurónio motor inferior, insuficiência cardíaca, DM e ITU), o que pode explicar o seu internamento mais prolongado (8 dias), visto que as principais preocupações ao longo do período de internamento foram o controlo da glicemia, a avaliação das alterações neurológicas e a resolução dos problemas a nível do aparelho urinário.

4.2. Sinais clínicos e exame físico

No geral, constatou-se que a apresentação clínica de indivíduos com pancreatite varia bastante, podendo surgir um grande número de sinais que são comuns a várias doenças abdominais (vômito, diarreia, anorexia, dor abdominal, perda de peso, etc.). Contudo, de acordo com a literatura, os sinais clínicos mais frequentes em cães com PA são o desenvolvimento súbito de anorexia (91,0%), vômito agudo (90,0%), fraqueza (79,0%) (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010) e dor abdominal (Mansfield, 2012a) (58,0%) (Steiner, 2006), que neste estudo foram também os sinais clínicos mais frequentemente reportados. No entanto, a percentagem de animais que apresentou cada um destes sinais, com exceção da dor abdominal, é mais baixa do que a reportada na literatura (anorexia = 40,9%; vômito = 63,6%; letargia = 63,6%; dor abdominal = 77,3%). Dos cães que apresentaram vômito, 7,1% apresentou hematémese, um valor semelhante ao reportado em estudos anteriores (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). A percentagem de indivíduos que surgiu com diarreia (36,4%) é bastante semelhante à descrita na literatura (33,0%), assim como a percentagem que apresentou melena (25,0% vs. 16,0% referidos na literatura) (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). No que respeita à perda de peso (22,3%), esta foi superior á referida por den Bossche, Paepe & Daminet (2010) (11,0%). Já o número de indivíduos que surgiram com Pu/Pd (27,3%) foi inferior à reportada na literatura (50,0%) (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010).

As descobertas no exame físico variam consideravelmente com a gravidade da PA e com o grau de desidratação e choque associados (Mansfield, 2012a). Ao exame físico, os sinais de desidratação (27,3%) e icterícia (4,6%) foram detetados num número muito inferior ao descrito (97,0% para a desidratação e 26,0% para a icterícia). A percentagem de animais com hipertermia (40,9%) aproximou-se do descrito na literatura (32,0%) e a de animais com hipotermia (2,7%) foi superior (7,0%) (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). Houve ainda animais que apresentaram dispneia, taquipneia, taquicardia e hipotermia, sinais que surgem normalmente em cães gravemente afetados (Mansfield, 2012a). Contudo, o número de indivíduos que apresentou algum destes sinais e teve um DF foi bastante reduzido.

As discrepâncias dos valores obtidos com os que vêm descritos na literatura podem ser explicados pelo fato da recolha da história clínica e exame físico dos diferentes indivíduos poder ter sido realizado por clínicos diferentes. O fato de todos estes casos serem

referenciados faz com que os animais possam já ter iniciado algum tipo de terapêutica que, de algum modo, altere alguns dos sinais, e que os animais possam estar em estádios diferentes da doença. Acresce ainda a dificuldade (ou mesmo impossibilidade, na maioria dos casos) em distinguir casos de PA de casos de PC. Estas duas formas apresentam muitas sobreposições clínicas e por isso só conseguem ser distinguidas por histopatologia (Xenoulis, 2015), que não foi realizada em nenhum dos casos, o que pode criar diferenças com o que se encontra na literatura, que se refere apenas a estudos em casos de PA. Por outro lado, sabe-se que cães com PC surgem normalmente com sinais clínicos intermitentes que são menos específicos e mais ligeiros do que os de cães com PA (Xenoulis, 2015), o que pode levar a que alguns destes não sejam notados pelos proprietários ou até mesmo por clínicos menos experientes.

Relativamente à associação entre o desfecho e os sinais clínicos e o exame físico, segundo a análise estatística, apenas a presença de letargia parece ser estatisticamente significativa como indicador de mau prognóstico. Este sinal encontrou-se presente em 63,6% da amostra, entre os quais se encontravam todos os indivíduos com DF e apenas 42,9% dos indivíduos com DNF. Também a dor abdominal se encontrava presente em 100% dos indivíduos com DF, mas também numa elevada percentagem de indivíduos com DNF (64,3%). Os restantes sinais clínicos apresentaram percentagens bastante semelhantes no grupo de animais com DF e com DNF, com exceção da perda de peso, que apenas surgiu em cães com DNF (35,7% destes). Este, sendo um sinal clínico mais associado com PC, normalmente associado a um quadro de doença mais ligeiro (Xenoulis, 2015), pode explicar a ausência de DF. Por outro lado, o único caso de icterícia que foi detetado teve um DF, sendo este sinal mais frequente em cães afetados com gravidade (Xenoulis, 2015). Assim sendo, a presença de sinais clínicos ao exame físico que normalmente indicam uma maior gravidade (desidratação, taquipneia, taquicardia, hipotermia, icterícia) (Mansfield, 2012a) não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre indivíduos com DF e DNF.

4.3. Sinais ecográficos

A análise de associação entre o desfecho e os sinais ecográficos apenas mostrou diferenças estatisticamente significativas em animais com apresentavam hiperecogenicidade do mesentério, sendo que todos os indivíduos na qual este sinal foi identificado (15,0%) tiveram um DF. Também o único cão que apresentou um pâncreas hipoecóico teve um DF. Ambos os sinais são indicativos de inflamação pancreática e dos tecidos adjacentes (Armstrong & Williams, 2012; Jensen & Chan, 2014), que são mais frequentemente detetados em casos de PA, ainda que a ecografia não tenha especificidade suficiente para distinguir PA de PC (Bazelle & Watson, 2014).

O exame ecográfico não foi realizado em todos os indivíduos, sendo que os dois em que este não foi realizado tiveram um DNF e tiveram tempos de internamento muito reduzidos (0 e 1 dia), pelo que a baixa gravidade destes casos pode explicar a razão pela qual não foram

sujeitos ao exame ecográfico. Dos indivíduos que realizaram ecografia, 25,0% não apresentou alterações a nível do pâncreas, o que se traduz por uma sensibilidade para a deteção de casos de pancreatite de 75,0%, um valor superior ao descrito na literatura, que refere uma sensibilidade geral de 68,0% (Jensen & Chan, 2014). Estes valores podem refletir a presença de um maior número de casos moderados a graves, visto que tem sido reportado um aumento da sensibilidade da ecografia conforme o aumento da gravidade da pancreatite (Bazelle & Watson, 2014), e tratando-se de um centro de referência, é uma hipótese possível. Há também que ter em consideração que a maioria dos estudos que avaliam a performance da ecografia no diagnóstico de pancreatite são um pouco antigos e que nos últimos anos tem havido avanços significativos na qualidade do equipamento e na especialização dos operadores, pelo que os valores descritos na literatura podem-se encontrar desatualizados (Xenoulis, 2015).

A alteração ecográfica a nível do pâncreas que surgiu com mais frequência foi a presença de um pâncreas heterogéneo (45,0% da amostra), e um número relativamente elevado (40,0% da amostra) de indivíduos que apresentou sinais de inflamação hepática. Em nenhum dos animais foi detetado redução do tamanho do pâncreas, nem imagem de hiperecogenecidade, sinais indicativos de PC (Caney, 2013). Não foram também identificadas alterações sugestivas de peritonite, de linfadenopatia local, nem de alterações focais como pseudoquistos e abscessos pancreáticos. A ausência destas alterações pode refletir a sua ausência, ou pode ser resultado de um estudo incompleto da cavidade abdominal e/ou incapacidade da sua deteção, visto que a não existência de critérios leva a uma grande variação na interpretação dos resultados imagiológicos (Xenoulis, 2015). Este fator é ainda agravado pelo fato de nem todos os estudos ecográficos terem sido realizados por um especialista em imagiologia. Há também que ter em conta, que a sensibilidade é ainda afetada por dificuldades na deteção do pâncreas em alguns doentes (Bazelle & Watson, 2014) (o que de fato aconteceu num dos animais), e que a sensibilidade para casos de PC é inferior à dos casos de PA (Xenoulis, 2015).

4.4. Valores de Spec® cPL

A análise de associação entre o desfecho e os valores de Spec® cPL mostrou diferenças estatisticamente significativas, em que 58,0% dos cães que mostraram valores superiores a 600µg/L apresentaram um DF (87,0% dos indivíduos com DF) e apenas 5,0% com DF apresentou um valor inferior a este (319 µg/L). Num estudo recente, realizado por Kathrani, Stwiner, & Suchodolski (2009)⁷ e citado por Xenoulis (2015), com cães com IBD foram

⁷ Kathrani, A., Steiner, J. M., Suchodolski, J., et al. (2009). Elevated canine pancreatic lipase immunoreactivity concentration in dogs with inflammatory bowel disease is associated with a negative outcome. *Journal of small animal practice*, 50, 126-132.

registados valores semelhantes, em que casos que apresentaram concentrações de cPL aumentadas se encontraram associados a um desfecho negativo.

A sensibilidade do teste neste estudo, usando o valor de 400µg/L como ponto de corte, foi de 90,0%, com apenas dois cães com valores inferiores. Estes resultados não se encontram muito longe dos mencionados na literatura, que reporta uma sensibilidade acima dos 80,0%, para casos de PA (Mansfield, 2012a; Jensen & Chan, 2014). Contudo, estudos que usaram a histopatologia obtiveram em geral, sensibilidades bastante mais baixas (43,8%) (Mansfield, 2012a). Também estudos em animais com PC apresentaram valores mais reduzidos (26,0-58,0%) (Xenoulis, 2015). Assim, o resultado obtido deve ser avaliado com cautela pois este pode incluir casos que não são realmente casos de pancreatite e que sem avaliação histopatológica não podem ser identificados, visto que pode haver elevações dos valores de Spec[®] cPL em indivíduos com doença pancreática não-inflamatória, ou até mesmo com doença gastrointestinal e hepática (Armstrong & Williams, 2012; Caney, 2013).

Os dois cães que registaram valores abaixo dos 400 µg/L podem refletir casos de PC ou casos mais ligeiros, visto que o Spec[®] cPL tem uma sensibilidade mais reduzida nestes casos (Mansfield, 2012a; Xenoulis, 2015). De fato, um destes indivíduos tinha já apresentado um episódio anterior de pancreatite e os sinais que apresentava na primeira consulta tinham um caráter crónico.

4.5. Hemograma

A análise de associação entre o desfecho e a presença de alterações nos valores de hematócrito, plaquetas, glóbulos brancos e neutrófilos apenas mostrou diferenças estatisticamente significativas na presença de trombocitopenia.

Ainda assim, relativamente ao hematócrito, a média de valores de animais com DF (33,4%) foi inferior aos valores de referência, e dos 4 indivíduos (19,0%) que apresentaram valores baixos de hematócrito, 3 tiveram um DF (37,5% dos animais com DF). A percentagem de animais com anemia foi inferior à reportada num estudo anterior (Hess, Saunders, & Van Winkle, 1998)⁸, citado por Steiner (2006) em cães com PA fatal, onde 29,0% apresentava anemia. Contudo, se apenas forem considerados os indivíduos com DF, estes números são um pouco mais próximos (37,5%).

As médias de valores de plaquetas da amostra e dos diferentes grupos de desfecho encontraram-se dentro dos intervalos de referência, havendo apenas três indivíduos (14,3% da amostra) com valores mais baixos do que os considerados normais, todos eles com um DF (37,5% dos indivíduos com DF). No estudo mencionado no parágrafo anterior, foi reportada trombocitopenia em 59,0% dos casos (Steiner, 2006), um valor bem mais elevado

⁸ Hess, R. S., Saunders, H. M., Van Winkle, T. J., et al. (1998). Clinical, clinicopathologic, radiographic and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases(1986-1995). *Journal of american veterinary medicine association*, 213, 891-895.

que o encontrado neste estudo (14,3% da amostra e 37,5% do grupo com DF). Houve ainda 2 animais que apresentaram trombocitose, um com DF e outro com DNF, mas um número tão reduzido de indivíduos com esta alteração dificulta a interpretação da sua importância no prognóstico.

As médias de valores de glóbulos brancos encontravam-se acima dos intervalos de referência tanto na amostra ($18,13 \times 10^9/L$), como no grupo de indivíduos com DF ($23,91 \times 10^9/L$), havendo 11 animais (52,0%) com leucocitose. Houve ainda dois cães (9,5%) com leucopenia. Estes valores não são muito diferentes dos encontrados na literatura, com 62,0% dos indivíduos com pancreatite a apresentarem leucocitose, e 3,3% leucopenia (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). Dos animais com leucocitose, 6 tiveram DF (75,0% dos indivíduos com DF), assim como um com leucopenia. A elevada percentagem de casos com DF que apresentou leucocitose confirma que a presença desta alteração pode agravar o prognóstico de doentes com pancreatite (Xenoulis, 2015), ainda que os resultados da análise de associação deste parâmetro com o desfecho não tenha sido estatisticamente significativo. Pelo menos em gatos, a leucopenia está associada a um pior prognóstico (Bazelle & Watson, 2014) e, ainda que o reduzido número de animais que surgiu com esta alteração não permita retirar conclusões, o fato de o cão com o valor mais baixo de glóbulos brancos tenha tido um DF pode indicar que estes valores tenham tido um importante papel na sua deterioração.

As médias de valores de neutrófilos da amostra e dos diferentes grupos de desfecho encontraram-se acima dos intervalos de referência, havendo apenas 6 casos (29,0%) com valores normais de neutrófilos. Os restantes apresentaram neutrofilia (67,0%), com exceção de um, que apresentou neutropenia. Nenhum dos animais com um valor de neutrófilos considerado normal ($n=6$) teve um DF, enquanto todos os indivíduos com neutropenia, e 50,0% dos indivíduos com neutrofilia tiveram um DF. Estes resultados, em conjunto com os resultados dos testes de associação estatística (ainda que não tenha tido resultados estatisticamente significativos, o valor de p foi igual a 0,05, bastante próximo do limite imposto neste estudo) mostram que a presença de neutrofilia, mais do que a presença de leucocitose, representa um fator indicador de mau prognóstico.

A presença de toxicidade dos neutrófilos só foi detetada em 5 indivíduos, 3 destes com DF (23,8% da amostra, 37,5% com DF). Um estudo anterior (Hess, Saunders, & Van Winkle, 1998)⁹, citado por Steiner (2006) reporta neutrofilia com desvio a esquerda em 55,0% dos casos de PA fatal. Contudo, neste estudo, apenas se observou neutrofilia com presença de toxicidade de neutrófilos em 23,8% da amostra, e 37,5% dos indivíduos com DF, ambos os números bastante mais baixos que os do estudo anterior.

⁹ Hess, R. S., Saunders, H. M., Van Winkle, T. J., et al. (1998). Clinical, clinicopathologic, radiographic and ultrasonographic abnormalities in dogs with fatal acute pancreatitis: 70 cases (1986-1995). *Journal of american veterinary medicine association*, 213, 891-895.

4.6. Estado ácido-base

Todos os animais mostraram algum tipo de alteração do equilíbrio ácido-base, tendo a mais frequente sido a alcalose respiratória (53,0%). Já a acidose metabólica, que é a alteração do equilíbrio ácido-base normalmente observada em casos de pancreatite canina (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), apenas foi observada em 3 casos (23,1%). As alterações que podem explicar o aparecimento de alcalose respiratória, dada a ausência de alterações pulmonares (Kerl, 2010) conhecidas, incluem anemia grave (n=1) e insuficiência cardíaca (n=1). Ainda assim, a maioria dos pacientes não apresentaram alterações que expliquem a presença de alcalose respiratória. Uma explicação para a elevada percentagem de cães com alcalose respiratória pode ter sido a forma como as amostras foram manuseadas. Normalmente estas entram em contato com o ar (ou seja não são mantidas de forma anaeróbica), o que leva à difusão do dióxido de carbono (CO_2) da amostra para o ambiente, diminuindo assim a sua pCO_2 (Rieser, 2013) e dando origem a uma falsa alcalose respiratória. O único cão a evidenciar acidose respiratória tinha já sido previamente diagnosticado com insuficiência cardíaca, e apresentava algumas alterações a nível hepático na ecografia, o que pode sugerir a presença de doença hepática. Estas alterações, aliadas à administração de buprenorfina, que pode causar depressão respiratória (ainda que seja raro) (Plumb, 2002), podem conduzir a hipercapnia e consequente acidose respiratória (Kerl, 2010). O único caso a apresentar alcalose metabólica tinha baixos valores de cloro (possivelmente devido à anorexia, vômito e diarreia), o que pode explicar esta alteração (Kerl, 2010).

A acidose metabólica é um achado possível em cães com pancreatite (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), e neste estudo foi detetada em 3 animais. Além disto, dois deles apresentavam cetoacidose diabética, outra possível causa de acidose metabólica (Kerl, 2010). Houve ainda um cão a apresentar alterações mistas do equilíbrio ácido-base, nomeadamente alcalose respiratória e metabólica. Contudo, a inexistência de alterações que explique a ocorrência desta alcalose respiratória leva a crer que esta não seja uma verdadeira alteração, mas sim um erro no manuseio da amostra (Rieser, 2013). O animal em questão também não apresentava alterações que expliquem o aparecimento de alcalose metabólica (ex: evidência de hipocloremia, obstrução do trato GI, hipocalemia, história de administração crónica de soluções alcalina, hiperaldosteronismo e/ou hiperadrenocorticism) (Rieser, 2013). Na literatura, a acidose metabólica é considerada um indicador de doença grave e de mau prognóstico (Simpson, 2012), sendo que no estudo realizado por Ruaux & Atwell (1998) registou-se uma maior tendência para a sua ocorrência bem como de alterações mistas do equilíbrio ácido-base em cães com classificações de maior gravidade de doença. Também no estudo realizado por Pàpa, et al. (2011), englobando 80 casos de PA canina, a acidose metabólica apresentou uma correlação significativa com um mau prognóstico. O mesmo não se verificou neste estudo, pois tanto a presença de acidose metabólica, como de alterações mistas não mostraram ser fatores de risco para a ocorrência de um DF. Ainda assim, dois dos

três cães com acidose metabólica (66,7%) tiveram um DF, o que pode mostrar uma tendência para apresentarem doença mais grave e um pior prognóstico. Contudo, tal não pode ser afirmado, devido ao reduzido número de indivíduos que apresentaram acidose metabólica.

4.7. Bioquímicas

A análise de associação entre o desfecho e a presença de alterações nos valores das bioquímicas não mostrou diferenças estatisticamente significativas.

Apesar do elevado valor médio de creatinina apresentado pelos animais com DF (202,50µmol/L), apenas dois (25,0%) apresentaram valores acima do intervalo de referência e ambos tinham doença renal diagnosticada. Estes dois casos também apresentaram valores aumentados de BUN. Nenhum dos cães com DNF apresentou valores elevados de creatinina. Estes resultados sugerem que apenas os dois pacientes com DF e valores aumentados de creatinina apresentavam azotemia, um indicador de doença grave (Mansfield, Jones, & Spillman, 2003; Xenoulis, 2015) e de mau prognóstico (Xenoulis, 2015), ainda que muito provavelmente se encontre relacionada com a doença renal concomitante e não com o episódio de pancreatite. Isto não pode ser definitivamente afirmado, visto que não foi possível fazer a classificação desta azotemia em pré-renal, renal ou pós-renal, pois nenhum dos animais realizou urianálise. De acordo com a literatura que refere que a azotemia pode estar presente em 59,0% dos casos de pancreatite canina (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), os valores observados neste estudo são bastante mais baixos (9,1%).

Em relação às proteínas totais e à albumina, visto que nenhum dos cães apresentou hiperalbuminemia, a presença de hiperproteinemia deve-se muito provavelmente ao aumento de globulinas. De fato todos os indivíduos mostraram um aumento da atividade das enzimas ALT e FAS (e um deles tinha também aumento da GGT), que são indicadoras de lesão hepatobiliar (Webster, 2010), o que pode despoletar uma resposta inflamatória. Tal é ainda corroborado pelo fato de todos estes animais apresentarem também um aumento do número de leucócitos e/ou de neutrófilos. Além disto, um deles apresentava também anemia hemolítica imunomediada, enquanto outro apresentava infeção do trato urinário, e dois deles mieloma multicêntrico, sendo que todas estas entidades podem também ser responsáveis pelo aumento de globulinas (Gough, 2007). O processo inflamatório gerado pela pancreatite pode também explicar o aumento dos valores de proteínas totais.

Ainda que a presença de pancreatite possa explicar a presença de hipoproteinemia e de hipoalbuminemia (Jensen & Chan, 2014), a elevada frequência com que estas alterações foram observadas (54,5% e 72,7%, respetivamente) muito provavelmente não se deve apenas à pancreatite em si, visto que muitos dos pacientes apresentavam outras doenças e alterações que podem causar hipoproteinemia e/ou hipoalbuminemia. É o caso de 11 dos 17 cães com uma ou ambas as alterações, nos quais foram identificadas neoplasias GI (n=3), efusão abdominal (n=4), problemas cardíacos (n=2), sinais de hemorragia (n=5), como melena, hematoquesia e hematémese e ainda IBD (n=1). Todas estas entidades podem causar

hipoproteïnemia e/ou hipoalbuminemia quer seja perda de proteína (doença cardíaca, neoplasias GI, hemorragia) ou por sequestro (efusão abdominal). Também a presença de diarreia (n=4), pode aumentar a perda de proteínas ou diminuir a sua absorção (Gough, 2007). A hipoproteïnemia (Simpson, 2012), assim como as alterações da pressão oncótica foram já identificados como indicadores de mau prognóstico (Mansfield, James, & Robertson, 2008), o que não foi possível verificar neste estudo, onde a hipoproteïnemia foi um achado frequente em ambos os grupos, não mostrando ter relevância na previsão do prognóstico dos indivíduos. Em relação a alterações eletrolíticas, apenas 6 cães (28,6%) apresentaram hipernatremia e não foi observada hiponatremia, o que contradiz a literatura, que afirma que a hiponatremia é uma das alterações eletrolíticas mais frequentes em animais com pancreatite (Xenoulis, 2015). A hipernatremia pode também estar presente em animais com pancreatite, ainda que os cães que a apresentaram neste estudo apresentassem outras alterações que possam explicar o seu aparecimento, como é o caso de vômito (n=4) e diarreia (n=4); hipertermia (n=3), apesar de ser uma causa pouco frequente de hipernatremia; hiperglicemia (n=5), que pode levar a diurese osmótica; e/ou neoplasia renal (n=1). Um dos cães do estudo estava também a ser medicado com prednisolona, sendo que a administração de corticoesteróides, ainda que não frequente, pode levar ao aparecimento de hipernatremia (Benitah, 2010). Os cães com hipernatremia não apresentaram um grande desvio dos valores considerados normais, com o valor mais elevado de sódio a situar-se nos 159,00mmol/L e destes, apenas 3 tiveram um DF (37,5% dos indivíduos com DF).

Relativamente aos valores de potássio, os indivíduos com DF apresentaram valores mais baixos, quando em comparação com os com DNF. Contudo, a maioria dos com DF (75,0%) apresentou valores de potássio considerados normais, havendo apenas um com hipercalemia (4,58mmol/L) e outro com hipocalcemia (3,20mmol/L), estando ambos os valores muito próximos do normal. Já nos indivíduos com DNF, observaram-se 8 indivíduos com hipercalemia (61,5%). Os resultados obtidos contrariam o descrito na literatura, pois a hipercalemia é uma das alterações considerada como indicador de doença grave e de mau prognóstico (Xenoulis, 2015). Estes resultados são ainda contraditórios, na medida que a hipocalcemia é uma alteração eletrolítica mais comum que a hipercalemia em animais com pancreatite (Xenoulis, 2015), normalmente associada ao vômito e à redução de apetite (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). Uma possível explicação para a hipercalemia pode ser a presença de neoplasias (presente em 2 cães), acidose respiratória (presente num animal) e/ou a análise de amostras hemolisadas, pois outros fatores que possam causar hipercalemia (como hipoadrenocorticism, insuficiência renal ou outras alterações do trato urinário, algumas doenças gastrointestinais, acidose metabólica, efusão pleural, leucocitose e/ou trombocitose marcadas, e/ou hipernatremia grave) (Feldman & Church, 2010) não se encontraram presentes na amostra.

Registou-se hipocloremia em 5 casos (23,8%) e hipercloremia noutros 5 (23,8%). A percentagem de animais com hipocloremia foi bastante mais baixa que a reportada na literatura (81,3% dos cães com pancreatite) e é a alteração eletrolítica mais frequentemente reportada nesta espécie (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). A hipercloremia também pode surgir, tratando-se não de uma verdadeira alteração, mas sim de um artefacto. A presença de doença renal (n=2), hiperglicemia (n=4) capaz de induzir diurese osmótica, diarreia (n=4), vômito (n=2), hipertermia (n=1) e/ou de insuficiência cardíaca (n=1) podem também ser responsáveis pela hipercloremia presente (Gough, 2007). Com exceção de um cão, que apresentou um valor de cloro de 36,00mmol/L e um DF, os valores que não se encontraram dentro dos limites de referência não representaram aumentos ou diminuições muito elevadas. Ainda assim, 3 dos animais com hipocloremia e 3 dos com hipercloremia apresentaram um DF.

Registou-se hipercalcemia em 6 animais (28,6%) e hipocalcemia noutros 5 (23,8%). Enquanto a hipocalcemia é relativamente frequente em gatos com pancreatite, esta é pouco comum em cães (3,0-5,0%) (Armstrong & Williams, 2012), e encontra-se associada a um pior prognóstico (Xenoulis, 2015). Neste estudo, a percentagem de pacientes com hipocalcemia foi cerca de 5 vezes superior à reportada na literatura. Contudo, não se pode excluir o fato de alguns destes valores se poderem tratar de erros/artefactos laboratoriais. Outras causas para a sua presença incluíram hipoalbuminemia (n=5), que é a causa mais frequente de hipocalcemia (Gough, 2007; Schenck, 2010), síndromes de má absorção intestinal como IBD (n=1) e/ou doença renal (n=1) (Schenck, 2010). Relativamente à hipercalcemia, está descrita como sendo um fator de risco em cães (Jensen & Chan, 2014) e não como uma alteração que ocorra em consequência da pancreatite. Assim, alterações que possam explicar a presença de hipercalcemia incluem hiperproteinemia (n= 4), síndrome paraneoplásico associado a mieloma multicêntrico (n=2) e a presença de insuficiência renal associada a neoplasia renal (n=1). Esta pode também representar um artefacto em casos de hiperlipemia (4 destes indivíduos apresentavam concentrações de triglicéridos aumentadas), recolha de amostras em animais que não tenham feito jejum e/ou erro laboratorial ou de manuseamento da amostra (Schenck, 2010). Há ainda que ter em conta que os valores de cálcio obtidos neste estudo eram de cálcio total (tCa) e não os de cálcio ionizado (iCa), e que a interpretação isolada dos valores de tCa pode, em alguns casos, levar a uma interpretação errada do estado do cálcio, com a exceção mais importante a ser a elevada percentagem de discordância entre o tCa e o iCa em doença renal. A medição de cálcio deve ser determinada através da medição direta do iCa (Schenck, 2010).

A hiperfosfatemia foi detetada em 10 animais (47,6%) e hipofosfatemia em apenas 2 (9,5%). A hipofosfatemia é pouco frequente em gatos com pancreatite, e não vem mencionada nos casos de pancreatite canina (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), sendo a sua presença, neste estudo, facilmente explicada pela presença de cetoacidose diabética (n=1), diabetes e

concomitante terapêutica com insulina (n=2), assim como pela presença de anorexia (n=2), vômito (n=1), acidose metabólica, e/ou anemia hemolítica imunomediada e consequente terapêutica com corticosteroides (n=1) (Gough, 2007). Na literatura não existem muitas referências acerca de hiperfosfatemia em casos de pancreatite, mas num estudo detetou-se que esta apresentava uma associação significativa com casos de pancreatite grave. Contudo, a conclusão foi de que estes valores refletiam o estado de hidratação e de uma possível insuficiência renal concomitante, e não especificamente associados com a doença pancreática (Mansfield, Jones, & Spillman, 2003). Assim, e visto que dos indivíduos que apresentaram hiperfosfatemia, nenhum tinha sinais aparentes de desidratação, a presença desta alteração neste estudo pode ser explicada pela presença de neoplasias e possível síndrome de lise tumoral (n=4), doença renal (n=1) e/ou anemia hemolítica imunomediada (n=1). Quatro dos cães não mostraram alterações ou história clínica que expliquem a presença de hiperfosfatemia, podendo esta tratar-se de um artefacto devido a hemólise da amostra (Gough, 2007), ou devido a uma recolha incompleta da sua história clínica. Ao contrário do estudo de Mansfield, Jones & Spillman (2003), a presença de hiperfosfatemia não mostrou uma associação significativa com o desfecho.

Ainda que na literatura não haja referência que alguma das alterações eletrolíticas por si tenha valor prognóstico, um estudo de Ruaux & Atwell (1998) mostrou que cães com classificações de maior gravidade tiveram maior tendência para alterações eletrolíticas múltiplas e mais graves. Já neste estudo, o número de alterações eletrolíticas não apresentou diferenças estatisticamente significativas, ainda que animais com DF tenham tido, em média, um maior número de alterações.

Diferentes combinações de aumentos nas enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia são comuns em casos de pancreatite (Xenoulis, 2015), como se observou neste estudo. De fato, 68,2% dos animais apresentaram aumento da atividade de ALT, 77,0% da FAS e 19,0% da GGT. O fato de nenhum destes cães ter sido diagnosticado com doença hepática, e de na ecografia os sinais detetados serem comuns na presença de pancreatite (Xenoulis & Steiner, 2008), leva a crer que possam ocorrer devido a lesão hepatocelular causada por isquemia hepática, presença de mediadores inflamatórios locais e de mediadores tóxicos pancreáticos na circulação portal (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), e não devido a doença hepática primária. Na ecografia também não foram observadas alterações da vesícula biliar nem da árvore biliar, pelo que será pouco provável a presença de alterações a este nível (como colestase, colecistite, colelitíase ou neoplasia dos ductos biliares) que possam ter causado aumentos da FAS e/ou da GGT (Gough, 2007; Webster, 2010). A presença de doença hepatobiliar não pode, no entanto ser eliminada (Cooper & Cynthia, 2006). Não se pode também descartar a possibilidade destes aumentos serem causados por outros fatores que não a pancreatite, podendo ainda dever-se à administração de fármacos (Gough, 2007), o que provavelmente ocorreu nas clínicas que referiram os animais, visto que o fígado apresenta

um papel central no metabolismo de muitos dos fármacos utilizados, o que o torna extremamente sensível a lesões secundárias (Webster, 2010). Também a DM provoca o aumento da atividade da FAS e da GGT (Gough, 2007; Webster, 2010) e esta doença foi diagnosticada em 5 dos animais (29,4%) com aumento da FAS, e num observou-se (25,0%) o aumento da GGT. Há ainda a possibilidade destes achados se poderem dever a artefactos, como hemólise, ou a presença de lipemia. A hiperbilirrubinemia, também pode causar a elevação dos valores da atividade da FAS (Gough, 2007), o que pode ter ocorrido neste estudo, visto que todos os indivíduos com hiperbilirrubinemia apresentaram valores de FAS aumentados.

É ainda de referir que muitos destes animais apresentaram um aumento bastante marcado da atividade de uma ou mais enzimas hepáticas, nomeadamente a ALT que em alguns casos chegaram a valores 11 vezes superiores ao considerado normal ($n=2$). Também em 45,0% dos animais, a FAS apresentou aumentos superiores a 5 vezes, com valores a atingirem mais de 130 vezes o considerado normal, e com todos os indivíduos que apresentaram elevação dos valores da GGT a mostrarem valores mais de 6 vezes superiores ao considerado normal. Aumentos desta magnitude, assim como o aumento simultâneo da FAS e da GGT (todos os indivíduos com GGT aumentada apresentavam também aumento marcado da FAS) levantam a suspeita de doença hepatobiliar, pelo que deveriam ter sido realizados mais testes para que se pudesse descartar essa possibilidade (teste de estimulação de ácidos biliares; repetição da ecografia, dando especial atenção ao fígado; e/ou biopsia hepática, por exemplo) (Cooper & Cynthia, 2006), que não foram realizados de forma consistente. Mesmo na presença de alterações nos valores destas enzimas, não se encontraram diferenças estatisticamente significativas entre cães com DNF e com DF e, em média, os valores de atividade de todas estas enzimas foi mais baixo no grupo de indivíduos com DF. Tal vem contrariar o citado por Xenoulis (2015), que afirma que grandes aumentos das enzimas hepáticas são indicadores de doença grave e de mau prognóstico.

A hiperbilirrubinemia foi apenas observada em 3 animais (14,3%), dos quais apenas 1 teve um DF, ainda que os com DF tenham tido, em média, valores mais elevados de bilirrubina do que os com DNF. Esta alteração, tal como o aumento da atividade da FAS e da GGT apontam para doença da árvore biliar (Gough, 2007), e podem surgir em 30,0 a 53,0% dos casos de PA, no caso de haver colestase (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). De fato, neste estudo, os aumentos dos valores de bilirrubina total surgiram sempre associados a um aumento da FAS (mas não da GGT), o que vem salientar ainda mais a necessidade de averiguar a possibilidade de doença hepática e da árvore biliar nestes indivíduos. Ainda assim, a não evidência ecográfica de sinais de colestase pode explicar as baixas percentagens de hiperbilirrubinemia neste estudo. Deve ainda considerar-se a hipótese destes aumentos poderem ser induzidos pela administração de metronidazole no caso de um dos cães, ou de glucocorticoides no caso de outro, visto que estes fármacos podem causar hiperbilirrubinemia

e aumento da atividade da FAS. Outra possibilidade é a presença de hemólise e/ou lipemia das amostras, o que tornaria este aumento um artefacto (Gough, 2007).

Em 11 animais (57,9%) foi observada hipertrigliceridemia, o que vem a apoiar o que vem citado na literatura, que afirma que a hiperlipidemia é um achado comum em cães com pancreatite e que esta se pode dever, em parte, à presença de hipertrigliceridemia (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). Apesar de também poder ocorrer em animais com DM (Gough, 2007), apenas um dos cães com esta doença a apresentou. O fato de animais com colestase também poderem apresentar um aumento das concentrações séricas de triglicéridos (Gough, 2007), de 10 (91,0%) destes animais apresentarem também aumento da atividade da FAS, de 3 dos 4 cães com aumento da atividade da GGT também terem hipertrigliceridemia, e de dois dos três indivíduos com hiperbilirrubinemia, vem mais uma vez enfatizar a necessidade de averiguar a possibilidade de doença da árvore biliar. Além disto, a presença de hiperbilirrubinemia (n=2) pode levar a um falso aumento dos valores de triglicéridos, e a hipertrigliceridemia pode também ser induzida pela administração de glucocorticoides (Gough, 2007), visto que 7 dos 11 cães com hipertrigliceridemia estavam a receber prednisolona ou tinham-no feito recentemente.

Ainda que o estudo de Tvarijonaviute, et al. (2015) tenha mostrado uma correlação positiva entre as concentrações de triglicéridos e a gravidade da pancreatite, tal não ocorreu neste estudo, no qual as concentrações médias de triglicéridos em indivíduos com DF foram até mais baixas do que nos com DNF.

A hiperglicemia foi um achado bastante frequente, estando presente em 17 animais (89,5%). De fato, esta é também uma alteração bastante frequente, de acordo com a literatura, que refere que 65,0% dos cães com pancreatite têm hiperglicemia. Uma outra explicação para a sua presença é a existência de indivíduos com DM concomitante (n=4; 18,1% da amostra), que é também esta uma doença que se encontra com alguma frequência em associação com a pancreatite (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010). As percentagens de animais com pancreatite e DM concomitantes, citados por den Bossche, Paepe & Daminet (2010) aproximam-se bastante dos observados neste estudo (18,1%). Outras explicações incluem o tratamento com glucocorticoides, que estava a ser feito no caso de 8 dos 17 cães; a presença de insuficiência renal, associada a doença renal e a neoplasia renal, em 2 animais; e ainda a possibilidade desta se tratar de uma hiperglicemia de stress (Gough, 2007).

Ainda que a hiperglicemia seja indicadora de doença grave e de mau prognóstico (Xenoulis, 2015), os valores médios entre grupos com diferente desfecho não apresentaram alterações estatisticamente significativas, tendo até o grupo com DF apresentado valores médios inferiores (e mais perto dos considerados normais). A hipoglicemia geralmente está associada a casos mais graves do que a hiperglicemia (den Bossche, Paepe, & Daminet, 2010), mas esta alteração não foi observada em nenhum dos animais deste estudo.

4.8. Número de alterações hematológicas

Como referido, a análise estatística de associação entre o desfecho e o número de alterações hematológicas evidenciou diferenças estatisticamente significativas, com animais com um DF a apresentarem um maior número de alterações hematológicas do que aqueles que tiveram um DNF. De fato, cães com alterações em menos de 7 dos parâmetros avaliados (n=4), apresentou um DF, enquanto todos aqueles com mais de 12 alterações nos parâmetros avaliados (n=4) apresentaram um DF. Ainda assim, alguns dos indivíduos com DNF apresentaram um elevado número de parâmetros alterados, com 8 casos a apresentarem entre 8 a 12 parâmetros com valores alterados. Contudo, excluindo os valores das enzimas hepáticas, que normalmente apresentaram elevações superiores a três vezes os valores de referência, estes indivíduos apresentaram pequenos desvios dos valores considerados normais nos parâmetros que se encontravam alterados.

Estes resultados enfatizam a importância de avaliar o estado fisiológico de animais com pancreatite, uma abordagem já seguida na medicina humana onde a classificação de pacientes é feita com base na ausência ou existência de complicações sistêmicas (além da etiologia), sendo esta uma mais-valia devido à facilidade e rapidez de obtenção de resultados, aos custos menos elevados e ao caráter menos invasivo, quando em comparação com a obtenção dos resultados de histopatologia, que é mais frequentemente usado em medicina veterinária para descrever os processos da doença (em pancreatite edematosa ou hemorrágica necrotizante) e, consequentemente, a sua gravidade (Ruaux & Atwell, 1998). No entanto, ainda que a avaliação destes parâmetros gerais possa ser uma importante ferramenta para a avaliação do estado geral de pacientes com pancreatite, permitindo assim aferir a gravidade da doença e a melhor estratégia terapêutica, há que ter em conta que uma simples contagem do número de alterações presentes não é suficiente para a determinação do prognóstico e que a magnitude destas alterações é também um fator importante a ter em conta.

4.9. Organ score

A análise estatística de associação entre o desfecho e a classificação de doentes com pancreatite pelo *organ score* não evidenciou diferenças estatisticamente significativas. Este resultado difere do apresentado no estudo de Ruaux & Atwell (1998). Foram no entanto observadas algumas semelhanças, na medida em que se observou uma diminuição do número de animais à medida que a classificação foi aumentando e que indivíduos com uma classificação igual a 4 não sobreviveram. Já as taxas de mortalidade nos restantes grupos foi bastante diferente das mencionadas no estudo anterior, com cães com uma classificação 0 a apresentarem um DF (16,7%), uma mortalidade bastante elevada no grupo com uma classificação igual a 1 (62,5% neste estudo vs. cerca de 10,0% no estudo de Ruaux & Atwell), e com todos os casos com classificações de 2 e 3 a apresentarem um DNF, enquanto no

estudo de Ruaux & Atwell (1998) esta mortalidade foi aumentando, sendo a taxa de mortalidade aquando de uma classificação 0 igual a 0%, e com cada grupo a apresentar uma taxa de mortalidade superior ao grupo anterior. Já no estudo de Mansfield, James & Robertson (2008), onde foi também usado e avaliado este esquema de classificação, à semelhança do presente estudo, não se observou uma correlação significativa com o desfecho.

A taxa de mortalidade deste estudo (36,0%) encontra-se entre os valores mencionados na literatura (27,0-58,0%) (Jensen & Chan, 2014; Tvarijonaviute, et al., 2015).

A análise estatística de associação entre o tempo de internamento e a classificação atribuída pelo *organ score* não mostrou diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de classificação pelo *organ score*. No estudo de Ruaux & Atwell (1998) a dispersão dos tempos de internamento vai aumentando à medida que a classificação aumenta até uma classificação de 3, havendo depois um decréscimo marcado nos tempos de internamento para os casos com classificação igual a 4. O mesmo não é observado neste estudo, onde a dispersão de valores vai diminuindo com o aumento da classificação. Também no estudo de Ruaux & Atwell (1998), cães com uma classificação igual a 2 tiveram, em média, o tempo de internamento mais longo de todos os grupos, e cães com classificações de 3 e 4, ou seja, com doença mais grave, tenderam a morrer ou ser submetidos a eutanásia num período de tempo mais curto. Já neste estudo, as médias dos tempos de internamentos para os grupos com classificação 1 e 2 foi bastante semelhante e, apesar do único cão com classificação 3 ter tido um tempo de internamento bastante curto, este teve um DNF, o que demonstra que a sua classificação através do *organ score* não corresponde à gravidade da doença e contradiz os resultados do estudo de Ruaux e Atwell (1998). Ainda neste estudo, o animal com classificação 4 não foi dos animais com DF com menor tempo de internamento (4 dos cães com DF e menor classificação através do *organ score* tiveram tempos de internamento inferiores), sendo o seu tempo de internamento (5 dias) cerca de 5 vezes superior à mediana do grupo com classificação igual a 4 no estudo de Ruaux e Atwell (1998). Também no estudo de Mansfield, James & Robertson (2008) foi avaliada a correlação entre o número de dias até ao desfecho (ou seja, tempo de internamento) e a classificação através do *organ score*, tendo esta avaliação mostrado uma correlação estatisticamente significativa.

4.10. *Clinical severity index*

A análise estatística de associação entre o desfecho e a classificação de indivíduos com pancreatite pelo *clinical severity index* não evidenciou diferenças estatisticamente significativas. Este resultado difere do apresentado no estudo de Mansfield, James & Robertson (2008). No entanto, foram observadas algumas semelhanças com este mesmo estudo, na medida em que os sistemas endócrino, renal e hematopoiético, assim como a presença de complicações locais não apresentaram uma associação significativa com o desfecho; relativamente aos sistemas avaliados e classificados, em ambos os estudos, a classificação igual a zero foi aquela que apresentou uma maior percentagem de animais em

todos os sistemas (com exceção do sistema hematopoiético e das complicações locais, no estudo de 2008, onde uma maior percentagem apresentou uma classificação igual a 1); a mortalidade geral de ambos os estudos é semelhante (23,0% no estudo de 2008 vs. 36,0% no presente estudo); nenhum dos indivíduos atingiu uma classificação máxima (igual a 10) em ambos os estudos, tendo a classificação máxima no estudo de 2008 sido igual a 6 e apenas observada num indivíduo com DF. Já no presente estudo, a classificação máxima foi de 5, também apenas observada num indivíduo com DF; as classificações mais baixas (iguais a 0 e a 1) foram as que apresentaram um maior número de indivíduos em ambos os estudos (24,6% no estudo de 2008 para classificação igual a 0 vs. 27,3% no presente estudo e 24,6% no estudo de 2008 para classificação igual a 1 vs. 36,4% no presente estudo); a mortalidade em animais com uma classificação igual ou superior a 4 foi semelhante (53,0% no estudo de 2008 vs. 50,0% no presente estudo), ainda que esta seja uma interpretação difícil de fazer, visto que apenas dois cães apresentaram classificações iguais ou superiores a 4 no presente estudo, tendo apenas um tido um DF.

Ainda assim, contrariamente ao estudo de Mansfield, James & Robertson (2008), os sistemas cardíaco e respiratório, bem como a integridade intestinal e as pressões hidrostática e oncótica, não apresentaram uma associação estatisticamente significativa com o desfecho. Já o sistema hepatobiliar mostrou, neste estudo, uma associação estatisticamente significativa com o desfecho. Contudo, os resultados obtidos foram desconcertantes, na medida que indivíduos com DNF apresentam uma mediana superior (1,00) à dos indivíduos com DF (0). De fato, todos os indivíduos com classificação igual a 2 apresentaram um DNF, bem como a maioria com classificação igual a 1 (83,3%), não tendo havido nenhum com uma classificação igual a 3. O fato de não ter sido avaliada a atividade de AST, e de não se poder excluir a presença de obstrução biliar, pode ter levado a uma atribuição errada de classificação deste sistema e assim terem sido atribuídas classificações mais baixas a alguns dos animais. Além disto, em nenhum dos cães foram registadas alterações do sistema cardíaco. No geral, em todos os sistemas avaliados, as classificações mais baixas foram as que apresentaram maiores percentagens de pacientes, havendo uma tendência para a diminuição destas à medida que as classificações foram aumentando. De fato alguns dos sistemas não apresentaram nenhum animal com a classificação máxima, como foi o caso do sistema hepático, hematopoiético (também não se observaram indivíduos com classificações iguais a 2 e a 3), respiratório e pressões hidrostática e oncótica. Como já referido, também não foram registadas complicações locais nem alterações do sistema cardíaco.

As taxas de mortalidade para cada grupo de classificação de cada sistema, quando em comparação com o estudo de Mansfield, James & Robertson (2008), apresentam também valores bastante diferentes. Enquanto nesse estudo se observa uma tendência geral para o aumento da mortalidade com o aumento da classificação, em cada sistema, o mesmo não ocorre no presente estudo. De fato, este aumento na mortalidade com o aumento da

classificação só se observa nos sistemas endócrino (ainda que a mortalidade do grupo com classificação igual a 1 seja ligeiramente inferior à do grupo com classificação igual a 0), hematopoietico e para a integridade intestinal. Os restantes sistemas apresentam mortalidades bastante elevadas para classificações mais baixas, quando em comparação com classificações mais elevadas. São exemplos desta constatação o sistema hepático, em que o grupo com classificação igual a 0 teve uma mortalidade de 53,8%, enquanto o grupo com classificação igual a 1 teve uma mortalidade de 16,7%; o sistema respiratório, em que o grupo com classificação igual a 0 teve uma mortalidade de 40,0%, enquanto o grupo com classificação igual a 1 teve uma mortalidade de 28,6%; e as pressões hidrostática e oncótica, em que o grupo com classificação igual a 0 teve uma mortalidade de 38,9%, enquanto o grupo com classificação igual a 1 teve uma mortalidade de 25%.

Relativamente à classificação final, também se observaram diferenças entre o presente estudo e o estudo de Mansfield, James & Robertson (2008). Além do não se ter observado uma associação estatisticamente significativa entre o *clinical severity index* e o desfecho (ao contrário do estudo de 2008), a classificação máxima obtida foi de 5 (observada em apenas um cão) enquanto no estudo de 2008 foi observado um animal com uma classificação de 6. A percentagem com classificações iguais a 3 e a 4 foi também maior no estudo de 2008 (13,1% vs 9,1% para classificação igual a 3 e 19,7% vs. 4,6% para classificação igual a 4), e a percentagem de cães com classificação igual a 2 foi inferior (9,8% vs. 18,2%). No presente estudo foi observada uma distribuição normal dos indivíduos pelas diferentes classificações, o que não ocorreu no estudo de 2008. Neste último, a mortalidade em cada grupo de classificação foi aumentando com o aumento da classificação (com exceção do grupo com classificação igual a 3, que teve uma mortalidade de 12,5%, enquanto o grupo com classificação igual a 2 teve uma mortalidade de 33,3%), sendo a mortalidade dos grupos com classificação igual a 0 e a 1 bastante reduzida (6,7% em cada um) e de 100% para a classificação igual a 6. Já no presente estudo, a mortalidade para o grupo com classificação igual a 0 é bastante elevada (33,3%), assim como no grupo com classificação igual a 2 (75,0%), registando-se depois uma diminuição nos dois grupos seguintes (50,0% para uma classificação igual a 3 e nula para uma classificação igual a 4). Ainda assim, à semelhança do estudo de 2008, o único cão com classificação mais elevada (classificação igual a 5) teve um DF.

Relativamente à análise estatística de associação entre o tempo de internamento e a classificação pelo *clinical severity index* não foram observadas diferenças estatisticamente significativas. Já o estudo de Mansfield, James & Robertson (2008) apresentou uma elevada correlação entre os dias de internamento e a classificação pelo *clinical severity index*.

Os fatores que podem explicar as diferenças entre o presente estudo e os estudos de Mansfield, James & Robertson (2008) e de Ruaux e Atwell (1998) incluem: 1) a amostra deste estudo é bastante mais reduzida (22 animais vs. 61 e 68, respetivamente), o que diminui o

número de cães em cada grupo de classificação e dificulta a retirada de conclusões; 2) a inclusão de todos os casos, mesmo que não se tratem de PA (visto que não foi feita a distinção dos casos de PA entre PC); 3) a não avaliação de todos os parâmetros necessários para classificação de acordo com os critérios de ambos os estudos, o que significa que muitos dos animais podem apresentar uma classificação superior à atribuída neste estudo. Além disto, visto tratar-se de um estudo retrospectivo, a leitura dos registos pode dificultar a detecção de alterações (ou estas podem mesmo não ser mencionadas) presentes e que estejam incluídas como fatores a incluir na classificação; 4) relativamente às diferenças observadas nos tempos de internamento até ao desfecho, parte destas pode ser explicada pela presença de animais que morreram devido a problemas associados com a pancreatite em ambos os estudos, enquanto no presente estudo todos os cães foram submetidos a eutanásia, o que pode ter encurtado o tempo de internamento dos mesmos ou até mesmo alterado o seu desfecho. No estudo de Mansfield, James & Robertson (2008) são ainda excluídos todos os pacientes que foram submetidos a eutanásia por razões não médicas, enquanto no presente estudo os motivos para a eutanásia não foram considerados.

4.11. Correlação entre *organ score* e *clinical severity index*

A análise estatística mostra que não existe correlação entre ambos os sistemas de classificação de gravidade, sendo que apenas 3 animais apresentaram classificações iguais em ambos os sistemas. Este resultado contradiz os obtidos no estudo de Mansfield, James & Robertson (2008), que afirmou haver, em geral, uma correlação razoável entre ambos. Parte destas discrepâncias podem relacionar-se com o fato dos sistemas usarem diferentes parâmetros para atribuição da classificação. De fato notou-se que todos os animais com classificações baixas atribuídas pelo *organ score* e que mostraram classificações mais elevadas atribuídas pelo *clinical severity index* (n=4) exibiam uma classificação elevada em termos de alterações da integridade intestinal (classificações iguais ou superiores a 2). Uma outra razão pode relacionar-se com o tamanho da amostra, que é bastante mais reduzida no estudo presente (22 vs. 61 indivíduos), assim como a avaliação incompleta dos sistemas orgânicos incluídos na classificação de ambos os sistemas, por falta de registos médicos de alguns dos parâmetros.

5. Conclusões e perspectivas futuras

Tendo em conta que o prognóstico para cães com pancreatite está diretamente relacionado com a gravidade da doença e que a sua avaliação objetiva é bastante difícil, o presente estudo realizou a avaliação de diversos parâmetros clínicos e laboratoriais em situações com pancreatite. Esta avaliação foi realizada na tentativa de estabelecer a associação destes com o desfecho e assim determinar a presença de fatores que permitam elaborar um prognóstico precoce.

Os resultados deste estudo sugerem que a presença de letargia, mesentério reativo, trombocitopenia e valores mais elevados de Spec[®] cPL se encontraram associados a um mau prognóstico. Também animais com um maior número de alterações hematológicas apresentaram com mais frequência um desfecho fatal. Destas alterações, apenas a trombocitopenia está relatada na literatura como sendo um indicador de mau prognóstico, o que só vem a reforçar a sua influência na evolução da doença. A presença de letargia por si só, ainda que neste estudo se tenha mostrado como um indicador de mau prognóstico, é um sinal demasiado geral e comum para poder ser considerado um indicador fiável de prognóstico. O mesmo pode ser dito relativamente à evidência ecográfica de um mesentério reativo, sendo este um sinal bastante frequente em casos de pancreatite que revela a presença de um processo inflamatório ativo nesta zona. O fato deste estudo ter de se apoiar nos registos clínicos existentes, realizados por diferentes médicos veterinários, e o fato de se ter registado um número baixo de cães com evidência de mesentério reativo (n=3), leva a crer que possam existir algumas discrepâncias e inconsistências nos registos, não se podendo descartar a possibilidade desta alteração estar presente num maior número de animais (incluindo aqueles com DNF) do que aquele que se encontra registado no presente estudo. Assim, o ideal seria a realização de um estudo onde se incluíssem apenas casos com exame ecográfico padronizado, onde se registem todas as alterações presentes (ou a sua ausência). Ainda que a presença de neutrofilia não tenha apresentado diferenças significativas entre os dois grupos de desfecho, o fato do valor de p do teste estatístico se encontrar muito próximo do limite ($p < 0,05$) e, considerando que as alterações do número de neutrófilos frequentemente seguem as alterações do número de leucócitos (que vêm mencionadas na literatura como indicadores de um mau prognóstico), os resultados obtidos sugerem que a presença de neutrofilia pode ter utilidade na avaliação da magnitude do processo inflamatório em curso. Relativamente à associação entre os valores de Spec[®] cPL e o desfecho, a falta de estudos a avaliar a utilidade deste parâmetro como indicador de prognóstico e o fato deste estudo ter mostrado que valores mais elevados de Spec[®] cPL estavam mais frequentemente associados a um desfecho fatal revela a necessidade da realização de outros estudos. Seria, de fato, interessante a realização de um estudo prospetivo com um maior número de casos, que possibilite preferencialmente a confirmação histopatológica da doença e a classifique como

aguda ou crónica e a monitorização dos valores de spec[®] cPL ao longo do desenvolvimento da doença.

O fato de neste estudo, um maior número de alterações hematológicas se encontrar associado a um DF não é surpreendente e demonstra a importância da avaliação do estado geral destes indivíduos, e que a pancreatite não se trata de um processo localizado, mas sim de uma doença que afeta todo o organismo. Assim, é necessário olhar para estes animais num todo e direcionar a terapêutica para possíveis complicações que possam surgir. Por outro lado, e se tivermos em conta que muitas das alterações que vêm reportadas na literatura como indicadoras de mau prognóstico não mostraram, neste estudo, por si só relevância na evolução da doença e desfecho, o fato de um maior número de alterações hematológicas estar associado com um DF mostra que existe uma necessidade da criação de um sistema objetivo de classificação da gravidade ou de avaliação do estado fisiológico que seja validado para animais de companhia, à semelhança do que já se observa na medicina humana.

Os sistemas de classificação de gravidade que já foram desenvolvidos, e que foram utilizados e avaliados neste estudo, não apresentaram uma associação significativa com o desfecho. Assim, embora estes sistemas se mostrem uma ferramenta interessante e útil na elaboração de um prognóstico, precisam ainda de ser melhorados e não devem ser usados como critério único, evitando por um lado, condenar animais pelo seu estado ser considerado grave, nem descurar o tratamento dos que apresentem uma classificação de menor gravidade.

De futuro, seria interessante a realização de estudos semelhantes, mas de forma prospetiva (Anexo 8) e com um maior número de animais, em que houvesse um maior controlo na recolha de historial clínico e realização de exame físico e ecográfico, e onde fosse feita a colheita de sangue para realização de exames complementares na altura da admissão. Seria também interessante a avaliação dos valores de Spec[®] cPL na altura de admissão e de forma sistemática até resolução do episódio de pancreatite, de forma a avaliar o seu comportamento no decorrer da doença. De forma semelhante, a monitorização das concentrações de proteína C reativa e de outras componentes de resposta inflamatória sistémica (TNF- α e IL-6) poderão também ter interesse em termos de prognóstico e deverão ser avaliados em estudos futuros.

6. BIBLIOGRAFIA

- Armstrong, P. J., & Williams, D. A. (2012). Pancreatitis in cats. *Topics in companion animal medicine*, 27, 140-147.
- Barret, K., Brooks, H., Boitano, S., & Barman, S. (2010). *Ganong's review of medical physiology* (23^a ed.). USA: McGraw-Hill.
- Bazelle, J., & Watson, P. (2014). Pancreatitis in cats: Is it acute, is it chronic, is it significant? *Journal of feline medicine and surgery*, 16, 395-406.
- Bell, J. S., Cavanagh, K. E., Tilley, L. P., & Smith, F. W. (2012). *Veterinary medical guide to dog and cat breeds*. Jackson, WY: Teton New Media.
- Benitah, N. (2010). Electrolyte disorders: sodium (hyper/hyponatremia). In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine* (7^a ed., pp. 299-303). Missouri: Saunders elsevier.
- Berent, A., Weisse, C., Schattner, M., Gerdes, H., Chapman, P., & Kochman, M. (2015). Initial experience with endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic retrograde biliary stenting for treatment of extrahepatic bile duct obstruction in dogs. *Journal of american veterinary medical association*, 246, 436-446.
- Boag, A., & Hughes, D. (2007). Fluid therapy. In L. G. King, & A. Boag, *BSAVA manual of canine and feline emergency and critical care* (2^a ed., pp. 30-46). Gloucester: BSAVA.
- Caney, S. M. (2013). Pancreatitis and diabetes in cats. *Veterinary clinics of north america: small animal practice*, 43, 303-3017.
- Carsten, E. (2007, Abril). *Treatment options for canine pancreatitis*. Retrieved Outubro 6, 2015, from IDEXX reference laboratories, internal medicine: <https://www.idexx.com/files/small-animal-health/products-and-services/reference-laboratories/spec-cpl-treatment-for-canine-pancreatitis.pdf>
- Cooper, J., & Cynthia, W. R. (2006, Maio 1). The diagnostic approach to asymptomatic dogs with elevated liver enzyme activities. *Veterinary medicine*.
- Cordle, R. A., & Lowe, M. E. (1998). The hydrophobic surface of colipase influences lipase activity at an oil-water interface. *Journal of lipid research*, 39, 1759-1767.
- Cruz-Santamaría, D. M., Taxonera, C., & Giner, M. (2012). Update on pathogenesis and clinical management of acute pancreatitis. *World journal of gastrointestinal pathophysiology*, 3, 60-70.
- Cunningham, J. G., & Klein, B. G. (2007). *Textbook of veterinary physiology* (4^a ed.). Missouri: Saunders Elsevier.
- de Dios, I. (2010). Inflammatory role of the acinar cells during acute pancreatitis. *World journal of gastrointestinal pharmacology and therapeutics*, 1, 15-20.
- den Bossche, I. V., Paepe, D., & Daminet, S. (2010). Acute pancreatitis in dogs and cats: pathogenesis, clinical signs and clinicopathologic findings. *Vlaams Diergeneeskundig Tijdschrift*, 79, 13-22.
- Devey, J. J. (2010). Cristalloid and colloid fluid therapy. In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine* (7^a ed., pp. 487-496). Missouri: Elsevier.

- Eurell, J. C. (2004). *Quick look series in veterinary medicine - veterinary histology*. Jackson, USA: Tenton NewMedia.
- Evans, H. E., & de Lahunta, A. (2013). *Miller's anatomy of the dog* (4^a ed.). Missouri: Elsevier.
- Feldman, E. C., & Church, D. B. (2010). Electrolyte disorders: potassium (hyper/hypokalemia). In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine* (7^a ed., pp. 303-307). Missouri: Saunders elsevier.
- Forman, M. A., Marks, S. L., de Cock, H. E., Hergesell, E. J., Wisner, E. R., Baker, T. W., . . . Williams, D. A. (2004). Evaluation of serum feline pancreatic lipase immunoreactivity and helical computed tomography versus conventional testing for the diagnosis of feline pancreatitis. *Journal of veterinary internal medicine*, 18, 807-815.
- Fossum, T. W., & Casplan, E. R. (2013). Surgery of the endocrine system. In T. W. Fossum, *Small Animal Surgery* (4^a ed., pp. 633-684). Missouri: Elsevier.
- Gastrointestinal Laboratory. (2015, Agosto 31). *Serum trypsin-like immunoreactivity*. Retrieved from Veterinary medicine & biomedical sciences - texas A&M university: <http://vetmed.tamu.edu/gilab/service/assays/tli>
- Gough, A. (2007). *Differential diagnosis in small animal medicine*. Oxford: Blackwell publishing Ltd.
- Granger, J., & Remick, D. (2005). Acute pancreatitis: models, markers and mediators. *Shock*, 24, 45-51.
- Guyton, A. C., & Hall, J. E. (2011). *Textbook of medical physiology* (12^a ed.). Pennsylvania: Elsevier Saunders.
- Hall, E. J., Simpson, J. W., & Williams, D. A. (2005). *Manual of canine and feline gastroenterology* (2^a ed.). Gloucester, RU: BSAVA.
- Herman, B. A., Brawer, R. S., Murtaugh, R. J., & Hackner, S. G. (2005). Therapeutic percutaneous ultrasound-guided cholecystocentesis in three dogs with extrahepatic biliary obstructiona and pancreatitis. *Journal of american veterinary medical association*, 227, 1782-1786.
- Hess, R. S., Kass, P. H., Shofer, F. S., van Winkle, T. J., & Washabau, R. J. (1999). Evaluation of risk factors for fatal acute pancreatitis in dogs. *Journal of the american veterinary medical association*, 214, 46-51.
- Hong, H. J., Park, S., Shcheynikov, N., & Muallem, S. (2014). Mecahnism and synergism in epithelial fluid. *European journal of physiology*, 466, 1487-1499.
- Hotson, P., & Hughes, A. (2007). *BSAVA Manual of Veterinary Care*. Cheltenham: BSAVA.
- IDEXX. (2011, Abril). *Treatment recomendations for feline pancreatitis*. Retrieved Outubro 6, 2015, from IDEXX Laboratories: http://www.idexx.es/pdf/es_es/smallanimal/reference-laboratories/spec-fpl-treatment-for-feline-pancreatitis.pdf
- Jaworek, J., Nawrot-Porabka, K., Leja-Szpak, A., & Konturek, S. (2010). Brain-gut axis in the modulation of pancreatic enzyme secretion. *Journal of physiology and pharmacology*, 61, 523-531.
- Jensen, K. B., & Chan, D. L. (2014). Nutritional management of acute pancreatitis in dogs and cats. *Journal of veterinary emergency and critical care*, 24, 240-250.

- Kaneko, J. J., Harvey, J. W., & Bruss, M. L. (2008). *Clinical biochemistry of domestic animals* (6^a ed.). California: Elsevier.
- Kaneko, Y., Takeshita, H., Mogi, K., Nakajima, T., Yasuda, T., Itoi, M., . . . Kishi, K. (2003). Molecular, biochemical and immunological analyses of canine pancreatic DNase I. *Journal of biochemistry*, 134, 711-718.
- Kerl, M. E. (2010). Acid-base, oximetry, and blood gas emergencies. In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine* (7^a ed., pp. 467-471). Missouri: Saunders elsevier.
- Lakisch, P. G., Apte, M., & Banks, P. A. (2015). Acute pancreatitis. *The lancet*, 386, 1-12.
- Lee, M. G., Ohana, E., Park, H. W., Yang, D., & Muallem, S. (2012). Molecular mechanism of pancreatic and salivary glands fluid and HCO₃⁻ secretion. *Physiological reviews*, 92, 39-74.
- Lem, K. Y., Fosgate, G. T., Norby, B., & Steiner, J. M. (2008). Associations between dietary factors and pancreatitis in dogs. *Journal of american veterinary medical association*, 233, 1425-1431.
- Lundblad, R. L., Bartlett, S. R., Hornsby, T. E., Hudson, J. D., & Rose, C. H. (1973). Immunologic nonidentity of parotid an pancreatic nucleases. *Journal of dental research*, 52, 396.
- Mansfield, C. S. (2012a). Acute pancreatitis in dogs: avances in understanding, diagnostics and treatment. *Topics in companion animal medicine*, 27, 123-132.
- Mansfield, C. S. (2012b). Pathophysiology of acute pancreatitis: potential aplication of experimental models and human medicine to dogs. *Journal of veterinary internal medicine*, 26, 875-887.
- Mansfield, C. S., & Beths, T. (2015). Management of acute pancreatitis in dogs: a critical appraisal with focus on feeding and analgesia. *Journal of small animal practice*, 56, 27-39.
- Mansfield, C. S., & Jones, B. R. (2001a). Review of feline pancreatitis part one: the normal feline pancreas, the pathophysiology, classification, prevalence and aetiologies of pancreatitis. *Journal of feline medicine and surgery*, 3, 117-124.
- Mansfield, C. S., & Jones, B. R. (2001b). Review of feline pancreatitis part two: clinical signs, diagnosis and treatment. *Journal of feline medicine and surgery*, 3, 125-32.
- Mansfield, C. S., James, F. E., & Robertson, I. D. (2008). Development of a clinical severity index for dogs with acute pancreatitis. *Journal of american veterinary medical association*, 233, 936-944.
- Mansfield, C. S., Jones, B. R., & Spillman, T. (2003). Assessing the severity of canine pancreatitis. *Research in veterinary science*, 74, 137-144.
- Mansfield, C. S., Watson, P. D., & Jones, B. R. (2011). Specificity and sensitivity of serum canine pancreatic elastase-1 concentration in the diagnosis of pancreatitis. *Journal of veterinary diagnostic investigation*, 4, 691-697.
- Mescher, A. L. (2013). *Junqueira's basic histology text and atlas* (13^a ed.). USA: McGraw-Hill Education.
- Middleton, S. (2012). *BSAVA pocketbook for vets*. Gloucester: BSAVA.

- Muniraj, T., Aslanian, H. R., Farrel, J., & Jamidar, P. A. (2014). Chronic pancreatitis, a comprehensive review and update. part I: epidemiology, etiology, risk factors, genetics, pathophysiology, and clinical features. *Disease-a-month*, 60, 530-550.
- Noort, R. v. (2010). The exocrine pancreas. *Scientific proceedings: companion animals programme, European Veterinary Conference, Voorjaarsdagen 2010*. Retrieved from http://www.voorjaarsdagen.eu/proceedings/category/44-companion-animal-scientific-program-2010?download=984:noort_the-exocrine-pancreas&start=40
- Omary, M. B., Lugea, A., Lowe, A. W., & Pandol, S. J. (2007). The pancreatic stellate cell: a star on the rise in pancreatic diseases. *Journal of clinical investigation*, 117, 50-59.
- Pàpa, K., Mátthe, Á., Abonyi-Tóth, Z., Sterczner, Á., Psáder, R., Heteyey, C., . . . Vörös, K. (2011). Occurrence, clinical features and outcome of canine pancreatitis (80 cases). *Acta veterinaria hungarica*, 59, 37-52.
- Park, H. W., Nam, J. H., Kim, J. Y., Namkung, W., Yoon, J. S., Lee, J.-S., . . . Lee, M. G. (2010). Dynamic regulation of CFTR bicarbonate permeability by [Cl⁻]_i and its role in pancreatic bicarbonate secretion. *Gastroenterology*, 139, 620-631.
- Penninck, D. (2009). Pancreatitis in dogs and cats: an ultrasonographic diagnosis. *Scientific proceedings: companion animals programme, European veterinary conference 2009, Voorjaarsdagen*, (pp. 112-113). Retrieved from <http://www.voorjaarsdagen.eu/proceedings/category/36-companion-animal-scientific-proceedings-2009?download=839:penninck-pancreatitis-in-dogs-and-cats-an-ultrasonographic-diagnosis&start=20>
- Plumb, D. C. (2002). *Veterinary drug handbook* (4^a ed.). Iowa: Blackwell publishing company.
- Queau, Y., Larsen, J. A., Kass, P. H., Glucksman, G. S., & Fascetti, A. J. (2011). Factors associated with adverse outcomes during parenteral nutrition administration in dogs and cats. *Journal ou veterinary internal medicine*, 25, 446-452.
- Ramsey, I. (2011). *BSAVA small animal formulary* (7^a ed.). Gloucester: BSAVA.
- Rieser, T. M. (2013). Arterial and venous blood gas analyses. *Topics in companion animal medicine*, 28, 86-90.
- Rodrigues, S. S., Fonseca, C. C., & das Neves, M. T. (2005). Células endócrinas do sistema gastroenteropancreático: conceitos, distribuição, secreções, ação e controle. *Arq. ciên. vet. zool.*, 8, 171-180.
- Ruau, C. G. (2003). Diagnostic approaches to acute pancreatitis. *Clinical techniques in small animal practice*, 18, 245-249.
- Ruau, C. G., & Atwell, R. B. (1998). A severity score for spontaneous canine acute pancreatitis. *Australian veterinary journal*, 76, 804-808.
- Schenck, P. A. (2010). Electrolyte disorders: ca-p and mg. In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine* (7^a ed., pp. 308-314). Missouri: Saunders elsevier.
- Simpson, K. W. (2006). Update on pancreatitis in dogs. *world congress WSAVA/FECAVA/CSAVA 2006, Praga*, (pp. 382-389). Retrieved from <http://www.ivis.org/proceedings/wsava/2006/lecture12/Simpson1.pdf?LA=1>

- Simpson, K. W. (2012). An update on pancreatitis in dogs and cats. *Western veterinary conference, 2010 Las Vegas*. Retrieved outubro 10, 2015, from <http://www.vin.com/doc/?id=5604132>
- Simpson, K. W. (2015). Pancreatitis and triaditis in cats: causes and treatment. *Journal of small animal practice*, 56, 40-49.
- Son, T. T., Thompson, L., Serrano, S., & Seshadri, R. (2010). Surgical intervention in the management of severe acute pancreatitis in cats: 8 cases (2003-2007). *Journal of veterinary emergency and critical care*, 20, 426-436.
- Spillman, T., Korrel, J., Wittker, Wittker, A., Börngen, S., & Krüger, M. (2002). Serum canine pancreatic elastase and canine C-reactive protein for the diagnosis and prognosis of acute pancreatitis (abstract). *Journal of veterinary internal medicine*, 16, 635.
- Steiner, J. M. (2006, Março 01). Is it pancreatitis? *Veterinary medicine*.
- Steiner, J. M. (2014). Review of commonly used clinical pathology parameters for general gastrointestinal disease with emphasis on small animals. *Toxicologic pathology*, 42, 189-194.
- Takeda, K. (2007). Antiproteases in the treatment of acute necrotizing pancreatitis: continuous regional arterial infusion. *Journal of the pancreas*, 8, 526-532.
- Talukdar, R., & Vege, S. S. (2011). Early management of severe acute pancreatitis. *Current gastroenterology reports*, 13, 123-130.
- Thompson, L. J., Seshadri, R., & Raffae, M. R. (2009). Characteristics and outcomes in surgical management of severe acute pancreatitis: 37 dogs (2001-2007). *Journal of veterinary emergency and critical care*, 19, 165-173.
- Tvarijonaviciute, A., García-Martínez, J. D., Caldin, M., Martínez-Subiela, S., Tecles, F., Pastor, J., & Ceron, J. J. (2015). Serum paraoxonase 1 (PON1) activity in acute pancreatitis of dogs. *Journal of small animal practice*, 56, 67-71.
- Venglovecz, V., Jr., Z. R., Gray, M. A., & Hegyi, P. (2014). Potassium channels in pancreatic duct epithelial cells: their role, function and pathophysiological relevance. *European journal of physiology*, 467, 625-640.
- Watson, P. J. (2012). Chronic pancreatitis in dogs. *Topics in companion animal medicine*, 27, 133-139.
- Watson, P. J. (2015a). Canine and feline pancreatitis: a challenging and enigmatic disease. *Journal of small animal practice*, 56, 1-2.
- Watson, P. J. (2015b). Pancreatitis in dogs and cats: definitions and pathophysiology. *Journal of Small Animal Practice*, 56, 3-12.
- Webb, C. B., & Trott, C. (2008). Laparoscopic diagnosis of pancreatic disease in dogs and cats. *Journal of veterinary internal medicine*, 22, 12263-1266.
- Webster, C. R. (2010). History, clinical signs and physical findings in hepatobiliary disease. In S. J. Ettinger, & E. C. Feldman, *Textbook of veterinary internal medicine* (7^a ed., pp. 1612-1625). Missouri: Saunders elsevier.
- Xenoulis, P. G. (2015). Diagnosis of pancreatitis in dogs and cats. *Journal of Small Animal Practice*, 56, 13-26.

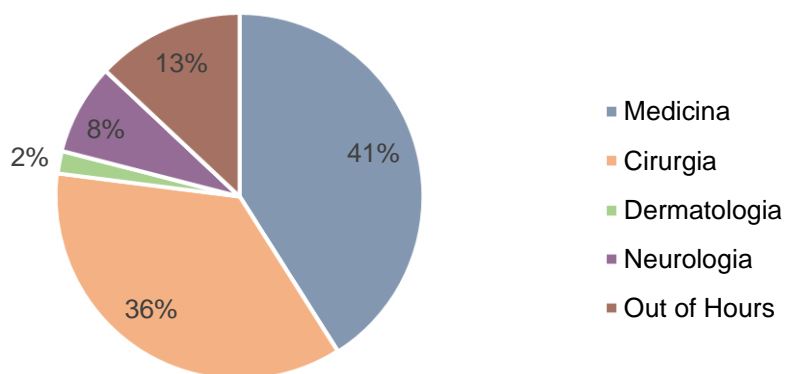
- Xenoulis, P. G., & Steiner, J. M. (2008). Current concepts in feline pancreatitis. *Topics in companion animal medicine*, 23, 185-192.
- Young, B., Lowe, J. S., Stevens, A., & Heath, J. W. (2006). *Wheater's functional histology - a text and colour atlas* (5^a ed.). Philadelphia: Elsevier.
- Zhao, H., Star, R. A., & Muallem, S. (1994). Membrane localization of H⁺ and HCO₃⁻ transporters in the rat pancreatic duct. *The journal of general physiology*, 104, 57-85.

7. ANEXOS

Anexo 1. Estatística descritiva da casuística acompanhada durante o estágio curricular

1. Estatística descritiva relativa à casuística acompanhada nas diferentes áreas de especialidade

Gráfico 11. Frequência relativa (%) dos casos clínicos acompanhados nas diferentes áreas de especialidade



2. Estatística descritiva relativa à casuística acompanhada na área de Medicina

Gráfico 12. Frequência relativa (%) dos casos clínicos acompanhados na área de Medicina, por espécie e consoante o tipo de consulta

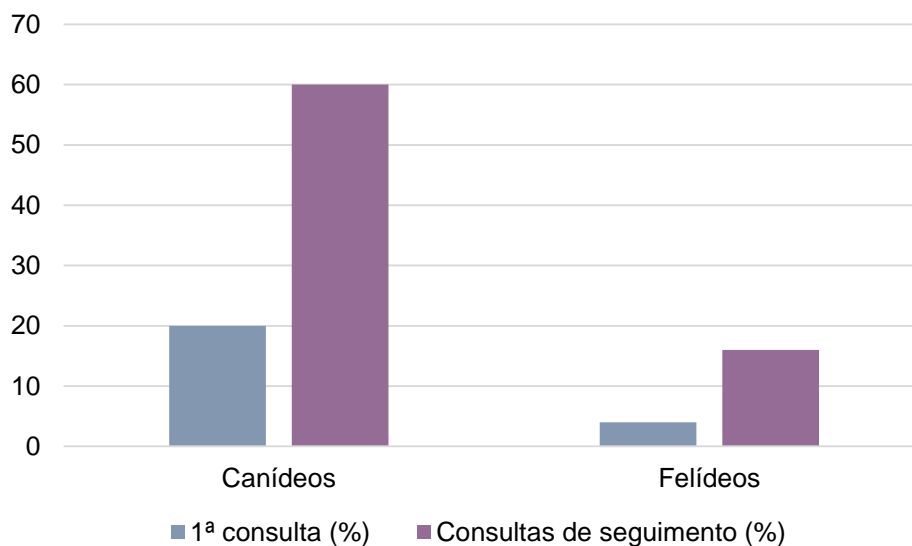
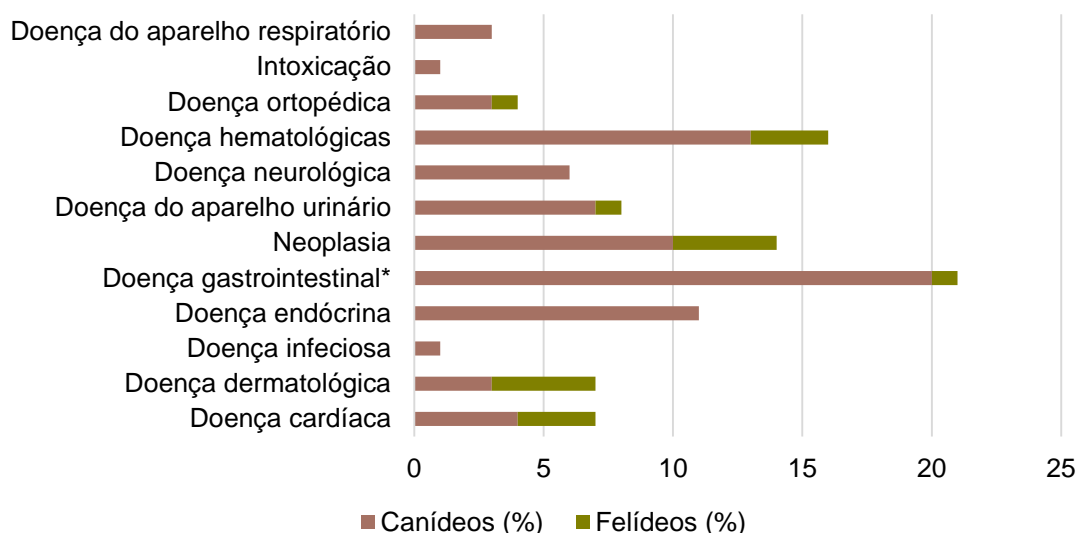


Gráfico 13. Frequência relativa (%) das doenças diagnosticadas na área da Medicina, por espécie



*Inclui doenças hepáticas e do pâncreas exócrino

Tabela 37. Frequência relativa (FR%) das análises efetuadas/requeridas em consulta, na área de Medicina, por espécie

Análise	FR (%)	Canídeos FR (%)	Felídeos FR (%)
<i>Extended profile</i> ^t	26	96,3	3,7
<i>Basic profile</i> ^t	3,2	50	50
<i>Full haematology</i> ^t	13,4	70,6	29,4
<i>Basic biochemistry</i> ^t	0,8	100	0
<i>Extended biochemistry</i> ^t	1,6	100	0
<i>Epoc</i> ^{®t}	22,8	65,5	34,5
Hematócrito e proteínas totais	22,1	82,1	17,9
Esfregaço de sangue	3,9	100	0
Contagem de reticulócitos	1,6	100	0
Teste de aglutinação	0,8	100	0
Tipificação de sangue	4,7	100	0
PTT e PT	4,7	100	0
Glucose	5,5	100	0
Ureia e creatinina	0,8	100	0
Albumina	2,4	100	0
Ácidos biliares	1,6	100	0
Cortisol basal	0,8	100	0
Estimulação de ácidos biliares	4,7	100	0
Estimulação com ACTH	3,2	100	0
PLI	6,3	62,5	37,5
TLI	0,8	100	0
B12+folatos	1,6	100	0
T4	2,4	66,7	33,3

Tabela 38. Frequência relativa (FR%) das análises efetuadas/requeridas em consulta, na área de Medicina, por espécie (continuação)

Análise	FR (%)	Canídeos FR (%)	Felídeos FR (%)
Proteína C reativa	3,2	100	0
Serologia	4,7	66,7	33,3
Aldosterona basal	0,8	0	100

¹*Extended profile* inclui: *full haematology*, ureia, creatinina, proteínas totais, albumina, globulinas, ALT, FAS, GGT, bilirrubina total (colesterol e triglicéridos no *extended profile* canino).

Basic profile inclui: *full haematology*, ureia, creatinina, proteínas totais, albumina, globulinas, ALT, FAS.

Full haematology inclui: hematologia e análise de esfregaço de sangue.

Basic biochemistry inclui: ureia, creatinina, proteínas totais, albumina, globulinas, ALT, FAS.

Extended biochemistry inclui: ureia, creatinina, proteínas totais, albumina, globulinas, ALT, FAS, GGT, bilirrubina total, glucose, cálcio, fosfato, sódio, potássio.

Epoc® inclui: pH, sódio, potássio, glucose, lactato, cloreto, cálcio ionizado, hematócrito, creatinina, pCO₂, pO₂, bicarbonato, TCO₂, excesso de base, sO₂, *anion gap*, hemoglobina.

Gráfico 14. Frequência relativa dos estudos imagiológicos realizados em consulta, na área de Medicina, por espécie (em %).

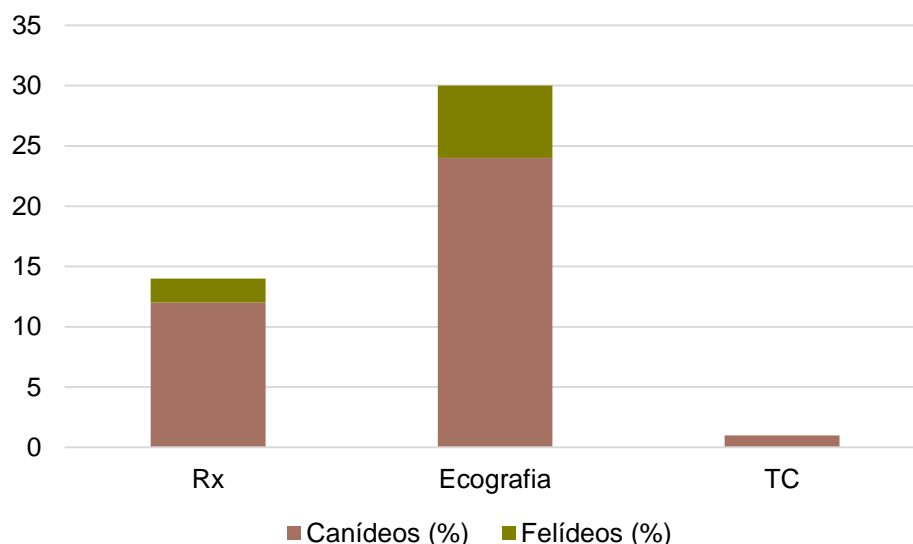


Tabela 39. Frequência relativa (FR%) de outros exames e procedimentos efetuados em consulta, na área de Medicina, por espécie.

Exames/Procedimentos	FR (%)	Canídeos FR (%)	Felídeos FR (%)
Cultura bacteriana e TSA	3,9	80	20
Urianalise tipo II	8,7	90,9	9,1
UPC	8,7	100	0
Biopsia	2,4	100	0
Transfusão de sangue	6,3	100	0
Colocação de tubo NG	5,5	71,4	28,6
ECG	1,6	100	0
Exame ortopédico	2,4	33,3	66,7
Feecal screen[†]	2,4	66,7	33,3
PAAF	2,4	66,7	33,3
Endoscopia/rinoscopia	3,2	75	25
Citologia	0,8	100	0

Tabela 40. Frequência relativa (FR%) de outros exames e procedimentos efetuados em consulta, na área de Medicina, por espécie (continuação)

Exames/Procedimentos	FR (%)	Canídeos FR (%)	Felídeos FR (%)
Trepanação dos seios e tratamento antifúngico	1,6	100	0
Suporte básico de vida (CPR + IPPV)	2,4	66,7	33,2
Pericardiocentese/toracocentese	2,4	100	0
Quimioterapia	0,8	100	0
Penso	0,8	0	100
Excreção fracionada de eletrólitos	0,8	0	100

**Feecal screen* inclui: cultura bacteriana e parasitologia.

3. Estatística descritiva relativa à casuística acompanhada na área de Cirurgia

Gráfico 15. Frequência relativa (%) dos casos clínicos acompanhados na área de Cirurgia, por espécie e consoante o tipo de consulta.

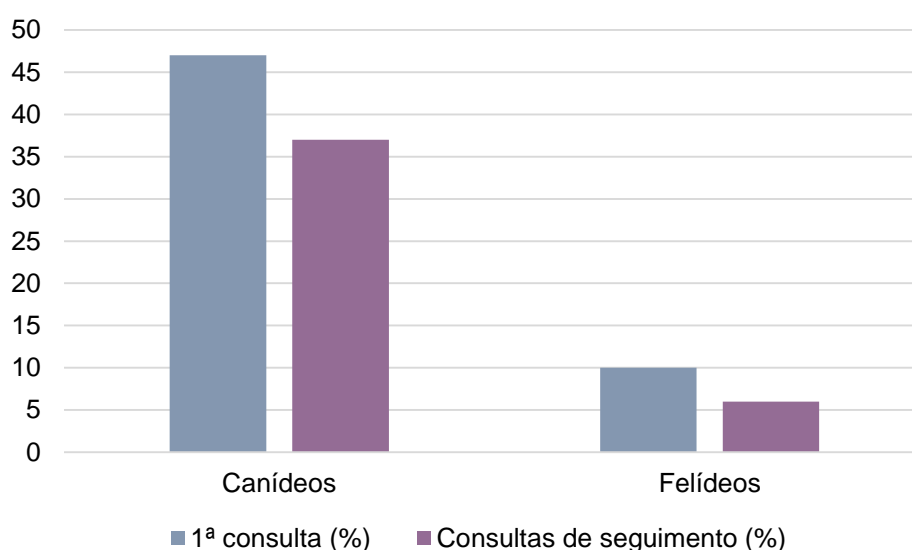


Tabela 41. Frequência relativa (%) das doenças diagnosticadas na área de Cirurgia, por espécie.

Doença	FR (%)	Canídeos (FR%)	Felídeos (%)
Displasia da anca	5,7	100	0
Displasia do cotovelo	12,6	100	0
Luxação da patela	10,3	100	0
Luxação do acetábulo	1,2	0	100
Luxação do tarso	1,2	0	100
Luxação sacroilíaca	1,2	0	100
Poliartrite	1,2	100	0
Fratura	14,9	69,2	30,8
Hérnia Toracolombar	2,3	100	0
Hérnia Lombossagrada	10,3	100	0
Rutura do ligamento cruzado cranial	17,2	100	0
Rutura do tendão de Aquiles	1,2	0	100
Tendinite	1,2	0	0
Miosite	1,2	100	0
Contratura muscular	1,2	0	100

Tabela 42. Frequência relativa (%) das doenças diagnosticadas na área de Cirurgia, por espécie
(continuação)

Doença	FR (%)	Canídeos (FR%)	Felídeos (%)
Ferida	1,2	0	100
Neoplasia	11,5	60	40
Torsão gástrica	2,3	100	0
Doença gastrointestinal*	1,2	100	0
Otite interna	1,2	100	0
Pólipos e posicionamento anormal da bexiga	1,2	100	0
Aspergilose	1,2	100	0
Meningite	1,2	100	0
Mielopatia	1,2	0	100

*Inclui doenças hepáticas e do pâncreas exócrino

Tabela 43. Frequência relativa (FR%) de procedimentos não cirúrgicos efetuados em consulta, na área de Cirurgia, por espécie.

Procedimento	FR (%)	Canídeos (FR%)	Felídeos (FR %)
Epoc[®], hematócrito e proteínas totais	69	84,4	15,6
RX pré-operatório	14,2	87,5	12,5
RX pós-operatório	13,4	86,7	13,3
RX (outros)	30,4	82,4	17,6
TC	17	78,9	21,1
RM	12,5	85,7	14,3
Ecografia	6,3	57,1	42,9
Biopsia	7,1	50	50
Lavado bronco-alveolar	0,9	0	100
Toracocentese/abdominocentese	1,8	50	50
Cultura e TSA	4,5	100	0
Penso	12,5	78,6	21,4
Artrocentese	0,9	100	0
Citologia	2,7	100	0
Colocação tubo NG	0,9	100	0
Exame neurológico	0,9	100	0
Remoção de fixador externo	3,6	75	25
Remoção de pontos	1,8	100	0

Tabela 44. Frequência relativa (FR%) de procedimentos cirúrgicos observados/seguídos, por espécie.

Procedimentos cirúrgicos	FR (%)	Canídeos (FR %)	Felídeos (FR %)
Artroscopia do cotovelo (coronoidectomia)	12,9	100	0
Estabilização de fratura	11,8	70	30
TTA	5,9	100	0
Estabilização de luxação	4,7	25	75
TTT	4,7	100	0
Laparotomia exploratória	3,5	66,7	33,3
Sutura extracapsular + sulcoplastia (reparação de rutura do ligamento cruzado cranial)	3,5	100	0
Saculectomia anal	2,4	100	0
TTTA	2,4	100	0
Hip replacement	2,4	100	0
Cistectomia e cistourethropexia	1,2	100	0
Laminectomia dorsal	1,2	100	0
Trepanação de seios nasais	1,2	100	0
TPLO	1,2	100	0
Ablação total do canal auditivo e osteotomia da bula	1,2	100	0
Extirpação de massa	1,2	0	100
Tenectomia	1,2	0	100

4. Estatística descritiva relativa à casuística seguida durante o período de *out of hours*

Gráfico 16. Distribuição dos casos observados em período de Out of hours, por espécie (%).

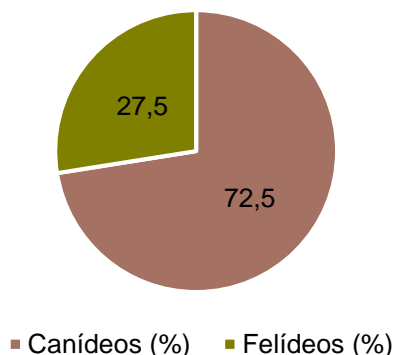
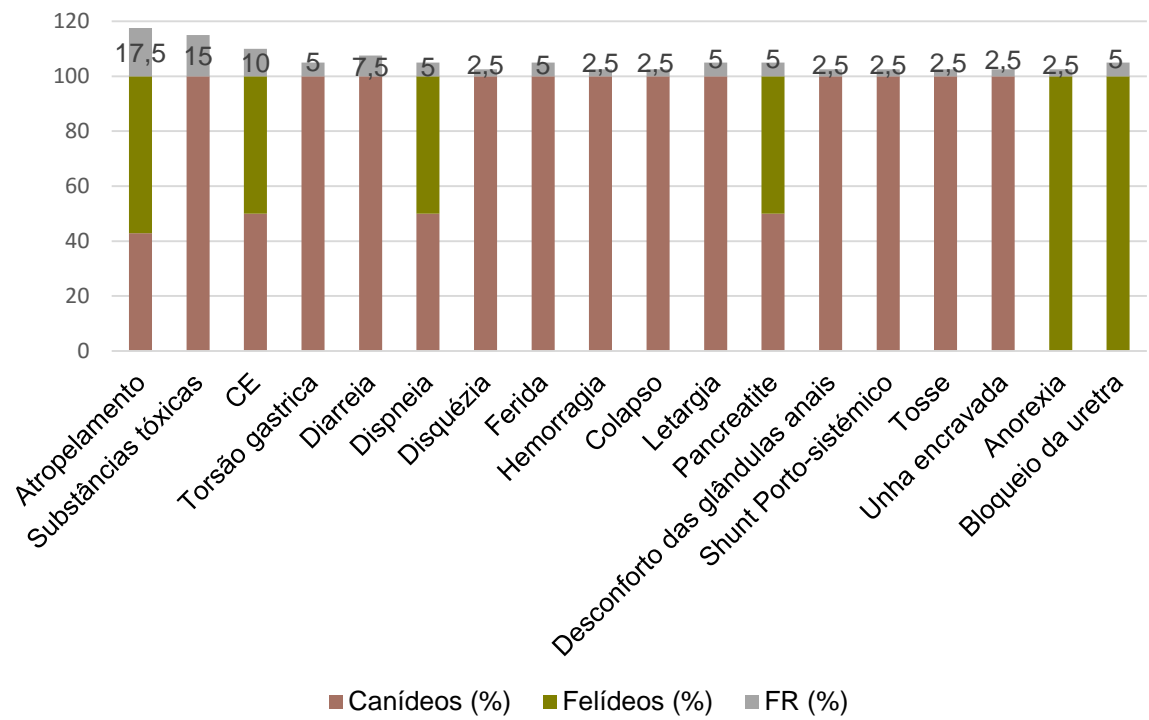


Gráfico 17. Frequência relativa (%) das causas de emergência em período de *Out of hours*, por espécie.



Anexo 2. Formulário curto da Escala composta de dor de Glasgow

Dog's name _____

Hospital Number _____ Date / / Time

Surgery Yes/No (delete as appropriate)

Procedure or Condition _____

In the sections below please circle the appropriate score in each list and sum these to give the total score.

A. Look at dog in Kennel

Is the dog?

(i)		(ii)	
Quiet	0	Ignoring any wound or painful area	0
Crying or whimpering	1	Looking at wound or painful area	1
Groaning	2	Licking wound or painful area	2
Screaming	3	Rubbing wound or painful area	3
		Chewing wound or painful area	4

In the case of spinal, pelvic or multiple limb fractures, or where assistance is required to aid locomotion do not carry out section B and proceed to C

Please tick if this is the case ☐ then proceed to C.

B. Put lead on dog and lead out of the kennel		C. If it has a wound or painful area including abdomen, apply gentle pressure 2 inches round the site	
When de dog rises/walks is it?		Does it?	
(iii)		(iv)	
Normal	0	Do nothing	0
Lame	1	Look round	1
Slow or reluctant	2	Flinch	2
Stiff	3	Growl or guard area	3
It refuses to move	4	Snap	4
		Cry	5

D. Overall

Is the dog?		Is the dog?	
(v)		(vi)	
Happy and content or happy and bouncy	0	Comfortable	0
Quiet	1	Unsettled	1
Indifferent or non-responsive to surroundings	2	Restless	2
Nervous or anxious or fearful	3	Hunched or tense	3
Depressed or non-responsive to stimulation	4	Rigid	4

Anexo 3. Critérios desenvolvidos para classificação de doentes caninos com PA espontânea (Adaptado de Ruaux & Atwell, 1998)

SISTEMA	CRITÉRIOS	INTERVALOS DE REFERÊNCIA
HEMATOPOIÉTICO	>10% de neutrófilos imaturos ou contagem de leucócitos > 24 x 10 ⁹ /L	0,0-0,2 x 10 ⁹ /L neutrófilos imaturos 4,5-17,00 x 10 ⁹ /L leucócitos
RENAL	BUN >14mmol/L ou concentração de creatinina > 0,3mmol/L	2,5-9,5 mmol/L ureia 0,06-0,18 mmol/L creatinina
HEPÁTICO	Aumentos superiores a 3x o intervalo de referência da atividade da FAS, AST ou ALT	0-140 FAS 15-80 AST 15-80 ALT
EQUILÍBRIO ÁCIDO/BASE ^A	Concentração de bicarbonato < 13 ou > 26mmol/L e/ou <i>anion gap</i> <15 ou > 38mmol/L	15-24 mmol/L bicarbonato 17-35 mmol/L <i>anion gap</i>
PÂNCREAS ENDÓCRINO ^A	Glucose sanguínea > 13mmol/L e/ou β-hidroxibutirato > 1mmol/L	2,2-6,8 mmol/L glucose 0-0,6 mmol/L β-OH butirato

^aSe coexistirem hiperglicemia, butirato e acidose, contar como um sistema

Anexo 4. Critérios desenvolvidos para doentes críticos (Adaptado de Mansfield, James Robertson, 2008)

Tabela 45. Critérios desenvolvidos para doentes críticos (Adaptado de Mansfield, James Robertson, 2008)

SISTEMA	ACHADOS	CLASSIFICAÇÃO
ENDÓCRINO	Sem alterações	0
	Diabetes mellitus pré-existente	1
	Cetoacidose diabética	2
HEPÁTICO	Sem alterações	0
	Aumentos 2,5 ≥ vezes (em comparação com o limite superior do intervalo de referência) em pelo menos dois dos seguintes: FAS, ALT e AST	1
	Aumentos 5 ≥ vezes (em comparação com o limite superior do intervalo de referência) em pelo menos dois dos seguintes: FAS, ALT e AST	2
	Obstrução do ducto hepático	3
RENAL	Sem alterações	0
	Azotemia (aumentos ≤1,5 vezes [em comparação com o limite superior do intervalo de referência] no BUN e nas concentrações de creatinina)	1
	Anúria ou azotemia (aumentos ≥1,5 vezes [em comparação com o limite superior do intervalo de referência] no BUN e nas concentrações de creatinina)	2

Tabela 46. Critérios desenvolvidos para doentes críticos (Adaptado de Mansfield, James Robertson, 2008) (continuação)

SISTEMA	ACHADOS	CLASSIFICAÇÃO
HEMATOPOIÉTICO	Sem alterações	0
	Contagem de leucócitos $\geq 20,00 \times 10^9$ células/L ou $\leq 4,00 \times 10^9$ células/L, com $\leq 10\%$ neutrófilos imaturos	1
	Contagem de leucócitos $\geq 20,00 \times 10^9$ células/L ou $\leq 4,00 \times 10^9$ células/L, contagem de neutrófilos $\leq 1,00 \times 10^9$ células/L, ou $\geq 10\%$ neutrófilos imaturos	2
	Evidência clinicopatológica de hipercoagulabilidade ou de alterações de coagulação	3
	Evidência clínica de CID ou de diáteses hemorrágicas	4
COMPLICAÇÕES LOCAIS	Sem alterações	0
	Peritonite além da zona peripancreática	1
	Pseudoquistos ou outras acumulações de fluido	2
	Abcesso pancreático	3
CARDÍACO	Sem alterações	0
	<60 complexos ventriculares prematuros/24h ou frequência cardíaca >180bpm	1
	Taquicardia paroxística ou ventricular persistente	2
RESPIRATÓRIO	Sem alterações	0
	Evidência clínica de dispneia ou taquipneia (>40rpm)	1
	Evidência clínica de pneumonia ou ARDS	2
INTEGRIDADE INTESTINAL	Sem alterações	0
	Não detecção de sons abdominais à auscultação em > 3 auscultações num período de 24h	1
	Hematoquézia, melena ou regurgitação	2
	Anorexia > 3 dias	3
	Anorexia > 3 dias e pelo menos 2 dos seguintes: hematoquézia, melena ou regurgitação	4
PRESSÕES HIDROSTÁTICA E ONCÓTICA	Sem alterações	0
	Pressão arterial <60 ou > 180mmHg, ou concentração de albumina <18g/L	1
	Pressão arterial <60 ou > 180mmHg, e concentração de albumina <18g/L	2

Anexo 5. Valores de referência de parâmetros avaliados no exame físico, hemograma e bioquímicas

Tabela 47. Valores de referência de temperatura, frequência cardíaca e respiratória (Hotson & Hughes, 2007).

Sinais vitais	Valores de referência
Temperatura (°C)	38,3-38,7
Frequência Cardíaca (bpm)	60-140 (intervalo mais baixo para raças maiores, e superior para raças mais pequenas)
Frequência Respiratória (rpm)	10-30

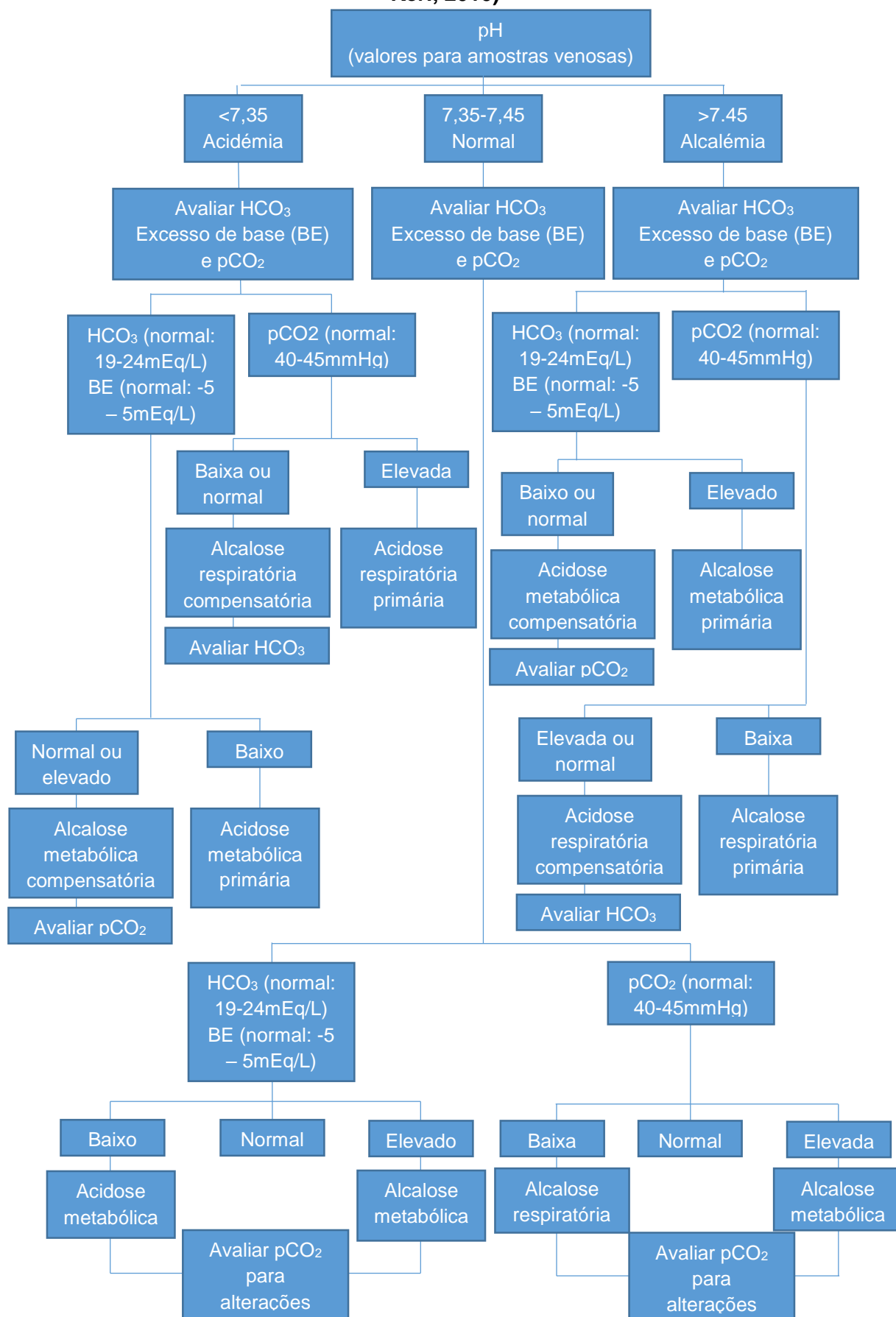
Tabela 48. Valores de referência de Spec® cPL, parâmetros hemograma e de bioquímicas a serem analisados (Langford Veterinary Services – Diagnostic Laboratories)

	Valores de referência
Spec® PL (µg/l)	<200: normal 201-399: <i>gray area</i> ≥400: pancreatite
Hematócrito (%)	35-55
Plaquetas (x10 ⁹ /l)	170-500
Glóbulos brancos (x10 ⁹ /l)	5,5-17
Neutrófilos (x10 ⁹ /l)	3-11,5
Creatinina (µmol/l)	100-133
Proteínas totais (g/l)	63-71
Albumina (g/l)	32-38
Sódio (mmol/l)	135-150
Potássio (mmol/l)	3,5-4,5
Cloro (mmol/l)	102-112
Cálcio (mmol/l)	2,3-2,6
Fosfato (mmol/l)	0,75-1,25
ALT (UI/l)	20-60
FAS (UI/l)	0-110
GGT (UI/l)	0-15
Bilirrubina total (µmol/l)	0-10
Triglicéridos (mmol/l)	0-1
Glucose (mmol/l)	3,5-5

Tabela 49. Valores de referência de pesos das raças de cães presentes na amostra (Bell, Cavanagh, Tilley, & Smith, 2012)

Raça	Peso (Kg)
Husky	16-22,5 (F); 20,5-27 (M)
West Highland White Terrier	6-7 (F); 7-10 (M)
Weimaraner	31,8-36,4 (F); 34,1-40 (M)
Yorkshire Terrier	<3
Cavalier King Charles Spaniel	6-7,5 (F); 6-8 (M)
Vizla Húngaro	18-25 (F); 20,5-27 (M)
Cocker Spaniel	11-12 (F); 12-13 (M)
Jack Russel Terrier	4-7,5
Cairn Terrier	6 (F) – 6,4 (M)
Staffordshire Terrier	18-23

Anexo 6. Algoritmo para avaliação dos resultados dos gases sanguíneos (adaptado de Kerl, 2010)



Anexo 7. Estatística descritiva do estudo retrospectivo

Tabela 50. Descrição estatística dos valores dos parâmetros de hemograma dos grupos de desfecho fatal (DF) e não fatal (DNF).

		Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
Hematócrito (%)	DF	33,38 (14,27)	37,30	52,50	8,60
	DNF	43,62 (5,17)	44,10	52,50	33,20
	Total	39,71 (10,64)	43,80	47,00	8,60
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	DF	282,50 (249,93)	237,50	827,00	60,00
	DNF	346,15 (98,36)	341,00	559,00	60,00
	Total	321,91 (169,32)	327,00	827,00	181,00
Leucócitos (x10 ⁹ /L)	DF	23,91 (14,94)	19,35	48,50	3,99
	DNF	14,57 (6,33)	13,70	27,80	4,50
	Total	18,13 (11,13)	17,10	48,50	3,99
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	DF	18,40 (12,57)	13,99	40,26	2,95
	DNF	12,13 (6,30)	12,74	25,30	3,20
	Total	14,51 (9,43)	13,70	40,26	2,95

Tabela 51. Descrição estatística dos valores de creatinina dos grupos de desfecho fatal (DF) e não fatal (DNF)

		Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
Creatinina (μmol/L)	DF	202,50 (387,63)	58,50	1156,00	30,00
	DNF	68,59 (26,29)	60,50	114,00	40,00
	Total	117,29 (234,23)	60,50	1156,00	30,00

Tabela 52. Descrição estatística dos valores de proteínas totais e albumina, dos grupos de desfecho fatal (DF) e não fatal (DNF).

		Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
Proteínas Totais (g/L)	DF	59,66 (8,59)	58,05	72,80	44,10
	DNF	64,30 (11,17)	64,30	86,90	38,00
	Total	62,61 (10,35)	61,65	86,90	38,00
Albumina (g/L)	DF	28,20 (5,00)	27,25	36,90	21,10
	DNF	29,14 (4,23)	29,15	34,30	18,00
	Total	28,80 (4,43)	28,95	36,90	18,00

Tabela 53. Descrição estatística dos valores de sódio, potássio, cloro, cálcio e fosfato dos grupos de desfecho fatal (DF) e não fatal (DNF).

		Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
Sódio (mmol/L)	DF	147,03 (6,50)	147,20	159,00	140,00
	DNF	145,52 (4,98)	144,40	156,30	137,50
	Total	146,09 (5,50)	145,60	159,00	137,50
Potássio (mmol/L)	DF	4,05 (0,42)	4,20	4,58	3,20
	DNF	4,78 (0,63)	4,79	6,30	3,80
	Total	4,50 (0,66)	4,34	6,30	3,20

Tabela 54. Descrição estatística dos valores de sódio, potássio, cloro, cálcio e fosfato dos grupos de desfecho fatal (DF) e não fatal (DNF) (continuação)

		Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
Cloro (mmol/L)	DF	102,13 (28,53)	107,00	127,00	36,00
	DNF	107,08 (4,87)	108,00	116,00	99,00
	Total	105,19 (17,47)	108,00	127,00	36,00
Cálcio (mmol/L)	DF	2,27 (0,48)	2,36	2,70	1,16
	DNF	2,56 (0,29)	2,50	3,09	2,02
	Total	2,45 (0,39)	2,49	3,09	1,16
Fosfato (mmol/L)	DF	1,42 (0,88)	1,24	3,40	0,57
	DNF	1,16 (0,36)	1,20	1,69	0,41
	Total	1,26 (0,60)	1,20	3,40	0,41

Tabela 55. Descrição estatística dos valores de ALT, FAS, GGT, bilirrubina total, triglicéridos e glucose dos grupos de desfecho fatal (DF) e não fatal (DNF).

		Média (desvio padrão)	Mediana	Máximo	Mínimo
ALT (UI/L)	DF	101,23 (78,57)	76,90	236,00	14,00
	DNF	193,92 (206,11)	126,50	658,00	41,90
	Total	160,21 (174,47)	114,50	658,00	14,00
FAS (UI/L)	DF	1911,94 (4807,50)	222,50	13803,00	23,00
	DNF	1417,48 (1676,74)	1045,50	5871,00	24,00
	Total	1597,28 (3082,81)	292,50	13803,00	23,00
GGT (UI/L)	DF	14,87 (31,06)	3,00	85,00	0
	DNF	56,84 (132,06)	5,90	488,00	1,00
	Total	42,85 (109,71)	5,80	488,00	0
Bilirrubina total (µg/L)	DF	10,74 (15,44)	5,56	48,60	2,10
	DNF	6,02 (3,69)	5,50	12,40	1,50
	Total	7,82 (9,86)	5,50	48,60	1,50
Triglicéridos (mmol/L)	DF	2,10 (2,00)	1,43	6,44	0,77
	DNF	2,79 (3,84)	1,18	12,86	0,50
	Total	2,54 (3,23)	1,20	12,86	0,50
Glucose (mmol/L)	DF	9,54 (5,55)	6,61	20,40	5,30
	DNF	10,31 (9,97)	6,75	38,50	4,40
	Total	10,03 (8,43)	6,70	38,50	4,40

Tabela 56. Distribuição do número de casos (N) e percentagem (%) de indivíduos em cada grupo de classificação dos vários sistemas corporais (de acordo com os critérios de Mansfield, James & Robertson, 2008) que apresentou um desfecho fatal (DF) ou não fatal (DNF) e análise de associação entre o desfecho e estes pelo teste de Wilcoxon para amostras independentes

Sistema		N (%)			Análise de associação	
		DF	DNF	Total	p	w
Endócrino	0	6 (35,4%)	11 (64,6%)	17 (77,3%)	0,85	58,5
	1	1 (33,3%)	2 (66,6%)	3 (13,6%)		
	2	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (9,1%)		
Hepático	0	7 (53,8%)	6 (46,2%)	13 (59,1%)	0,04	29,5
	1	1 (16,7%)	5 (83,3%)	6 (27,3%)		
	2	0	3 (100%)	3 (13,6%)		
	3	0	0	0		
Renal	0	7 (35,0%)	13 (65,0%)	20 (90,9%)	0,78	58,5
	1	1 (100%)	0	1 (4,6%)		
	2	0	1 (100%)	1 (4,6%)		
Hematopoiético	0	4 (28,6%)	10 (71,4%)	14 (63,6%)	0,35	68,0
	1	4 (50,0%)	4 (50,0%)	8 (36,4%)		
	2	0	0	0		
	3	0	0	0		
	4	0	0	0		
Complicações locais	0	8 (36,4%)	12 (54,5%)	22 (100%)		
	1	0	0	0		
	2	0	0	0		
	3	0	0	0		
Cardíaco	0	8 (36,4%)	12 (54,5%)	22 (100%)		
	1	0	0	0		
	2	0	0	0		
Respiratório	0	6 (40,0%)	9 (60,0%)	15 (68,2%)	0,64	50,0
	1	2 (28,6%)	5 (71,4%)	7 (31,8%)		
	2	0	0	0		
Integridade intestinal	0	3 (23,1%)	10 (76,9%)	13 (59,1%)	0,09	78,5
	1	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (13,6%)		
	2	2 (66,6%)	1 (33,3%)	3 (13,6%)		
	3	1 (50,0%)	1 (50,0%)	2 (9,1%)		
	4	1 (100%)	0	1 (4,6%)		

Pressões oncótica	hidrostática	e	0	7 (38,9%)	11 (61,1%)	18 (81,8%)	0,65	51,0
			1	1 (25,0%)	3 (75,0%)	4 (18,2%)		
			2	0	0	0		

Anexo 8. Proposta de estudo prospectivo para a identificação de indicadores de risco no prognóstico da pancreatite em canídeos e avaliação do comportamento de vários parâmetros clínicos, imagiológicos e laboratoriais na evolução desta doença

Crítérios de inclusão e consulta inicial

Todos os indivíduos que apresentem sinais clínicos compatíveis com pancreatite devem realizar um teste Snap® cPL no momento da primeira consulta. Indivíduos com um teste Snap® cPL normal serão excluídos do estudo.

Todos os indivíduos com um resultado anormal deste teste devem ter as suas informações relativamente à anamnese e exame clínico recolhidas e registadas no formulário que se encontra presente na página seguinte.

Na altura da primeira consulta devem ainda ser recolhido sangue para a realização de hemograma, bioquímicas, testes de coagulação, análise de gases sanguíneos e quantificação de Spec® cPL e de proteína C reativa.

Deve ainda ser realizado o exame ecográfico detalhado, especificando a presença e ausência de cada um dos sinais listados nas folhas seguintes.

Indivíduos com valores de Spec® cPL dentro da “zona cinzenta” só serão incluídos no estudo se apresentarem sinais ecográficos compatíveis com pancreatite.

Tempo de internamento:

Enquanto o indivíduo se encontrar internado, os parâmetros avaliados na consulta inicial devem ser avaliados com a seguinte periodicidade indicada na Tabela 57.

Tabela 57. Periodicidade de avaliação dos parâmetros em estudo

Diariamente	A cada 2 dias	A cada 3 dias	Dia de alta/ morte/ eutanásia
Exame físico Sinais clínicos Produção de urina (ml) Eletrólitos pH, HCO ₃ ⁻ e pCO ₂ BUN e creatinina Hematócrito Proteínas totais	Hemograma Bioquímicas Testes de coagulação	Ecografia Spec® cPL Proteína C reativa	Todos os parâmetros avaliados no dia da primeira consulta. Realização de biopsia por necrópsia para confirmação histológica de pancreatite

Caso algum dos indivíduos seja submetido a cirurgia abdominal, podem ser recolhidas biopsias pancreáticas para confirmação histológica da doença e caracterização em crónica ou aguda.

No dia do desfecho, quer este seja fatal ou não fatal, deve ser realizado hemograma, bioquímicas, testes de coagulação e quantificação de Spec® cPL e de proteína C reativa, além do registo dos parâmetros que devem ser avaliados diariamente

Proposta de estudo prospectivo – parâmetros a registrar e avaliar

Data: __/__/__

Nome:

Raça:

Idade:

Peso:

Sexo: MI / MC / FI / FC

Condição corporal (1-9):

Doenças já diagnosticadas:

Medicação atual:

Estímulo iatrogênico:

Sinais clínicos

	S	N	?	Duração
Anorexia				
Inapetência				
Vômito				
Hematêmese				
Diarreia				
Hematoquézia				
Melena				
Perda de peso				
Letargia/Fraqueza				
Poliúria/Polidípsia				
Sinais neurológicos				
Dispneia				
Anúria				
Hemorragias/ diáteses hemorrágicas				

Outros:

Exame físico

	Valores
Frequência Respiratória (rpm)	
Frequência cardíaca (bpm)	
Temperatura (°C)	
Desidratação (%)	
Pressão arterial (mmHg)	

Pulso:

TRC: < 2seg / >2 segundos

Membranas mucosas:

Rosadas/ pálidas/ictéricas/ cianóticas/ congestionadas/ secas

Reação à palpação abdominal:

Palpação dolorosa / palpação não dolorosa

Auscultação abdominal (deteção de sons abdominais – realizar 3x num período de 24h):

Auscultação torácica:

Observações:

Resultado de Snap® cPL: + / -

Exame ecográfico

	S	N	?
Pâncreas normal			
Pâncreas aumentado			
Pâncreas reduzido			
Pâncreas hipoecóico			
Pâncreas hiperecóico			
Pâncreas heterogéneo			
Lesões com aspeto de massa no pâncreas			
Pseudoquistos/ abcessos pancreáticos			
Mesentério hiperecóico			
Efusão abdominal			
Hepatomegália			
Dilatação do ducto biliar			
Inflamação intestinal			
Sinais sugestivos de peritonite			
Linfadenopatia local			

Outros:

Resultados de PAAF (se realizada):

Eletrocardiograma

	S	N	?
Sem alterações			
Complexos ventriculares prematuros (nº) _____			
Taquicardia paroxística			
Taquicardia ventricular persistente			

Outros:

Exames Laboratoriais

Spec® cPL (µg/L):

Proteína C reativa (mg/L):

Bioquímicas	Valores	Hemograma	Valores
BUN (mmol/L)		Hematócrito (%)	
Creatinina (µmol/L)		Plaquetas (10 ⁹ /L)	
Proteínas totais (g/L)		Leucócitos (10 ⁹ /L)	
Albumina (g/L)		Neutrófilos (10 ⁹ /L)	
Sódio (mmol/L)		Neutrófilos imaturos (10 ⁹ /L)	
Potássio (mmol/L)		Alterações tóxicas de neutrófilos	
Cloro (mmol/L)		Gases sanguíneos	Valores
Cálcio (mmol/L)			
Fosfato (mmol/L)		pH	
ALT (UI/L)		pCO ₂ (mmHg)	
AST (UI/L)		HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	
FAS (UI/L)		Excesso de base (mmol/L)	
GGT (UI/L)		Anion gap (mmol/L)	
Bilirrubina total (µmol/L)		Testes de coagulação	Valores
Triglicéridos (mmol/L)			
Glucose (mmol/L)			
β-hidroxibutirato (mmol/L)			
Lactato (mmol/L)			
		D-dímeros (µg/L)	
		Fibrinogénio (mg/dL)	

Outros:
